

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie
Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

MARBURG

1 968

Untersuchungen über die Regulationen
der Energiebildung
aus dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel
im isolierten Meerschweinchenherzvorhof
und ihre Beeinflussung durch Pharmaka

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans Glomme
aus Essen

Marburg 1968

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie
Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

Untersuchungen über die Regulationen
der Energiebildung
aus dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel
im isolierten Meerschweinchenherzvorhof
und ihre Beeinflussung durch Pharmaka

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hans Glomme

aus Essen

Marburg 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am : 1. 2. 1968

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan :	Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent :	Prof. Dr. med. M. Siess
Correferent :	Prof. Dr. med. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis :

	<u>Seite</u>
I Einleitung	1
II Methodik	
A) Präparation der Herzvorhöfe - Nährlösung - Verwendete Substanzen	
1.) Präparation der Herzvorhöfe	3
2.) Nährlösung	3
3.) Herstellung der mit ^{14}C -markierten Substraten versetzten Tyrodelösung	4
4.) Verwendete Substanzen	4
B) Prinzip der Methodik	5
C) Bestimmung der Federkonstanten an verschiedenen Punkten der Feder und Berechnung der geleisteten Arbeit	6
D) Messung der Decarboxylierung ^{14}C -markierter Substrate mit Hilfe einer Ionisationskammer (Cary) und einem Direktschreiber (Servogor) und die Berechnung der Decarboxylierungsrate der Substrate	7
E) Berechnung des Nutzeffektes der verbrauchten Substrate	8
1.) Glukose	8
2.) Hexanoat	9
F) Fehlermöglichkeiten	9
III Versuchsergebnisse	
A) Decarboxylierung von ^{14}C -markiertem Hexanoat	12
B) Hemmung der Glukosedecarboxylierungsrate durch Hexanoat	12
C) Beeinflussung der Hexanoatdecarboxylierung durch Glukose	13
D) Basis- und Funktionsstoffwechsel isolierter Herzvorhöfe	14
E) Nutzeffekt normaler Präparate	15
F) Beeinflussung der Decarboxylierungsrate durch Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag	18

G)	Beeinflussung der Decarboxylierungsrate durch Erhöhung der Herzleistung nach Steigerung der Frequenz	
1.)	Verhalten der Glukosedecarboxylierung	18
2.)	Verhalten der Hexanoatdecarboxylierung	20
H)	Beeinflussung der Herzleistung und der Decarboxylierungsrate durch g-Strophanthin	
1.)	Wirkung von Strophanthin auf die Herzleistung	21
2.)	Wirkung von Strophanthin auf die Glukose - decarboxylierung	22
3.)	Wirkung von Strophanthin auf die Hexanoat - decarboxylierung	23
4.)	Strophanthinwirkung nach Reserpinvorbehandlung der Tiere	24
I)	Kombinierte Wirkung von Strophanthin und Adrenalin	25
J)	Wirkung von Trijodthyronin und Thyroxin auf die Decarboxylierung von Glukose und Hexanoat	26
IV	Diskussion	
1.)	Direkte Einflüsse auf die Energiebildung	26
1a)	Konzentration der Substrate in der Nährlösung	27
1b)	Substratkonkurrenz	28
1c)	Direkte Einflüsse am stillgestellten Herzen durch Vorbehandlung der Tiere (Fütterungsabhängigkeit, Katecholamingehalt) oder durch Pharmaka	31
2.)	Indirekte Einflüsse auf die Energiebildung	
2a)	Basis- und Funktionsstoffwechsel	33
2b)	Leistungssteigerung durch Erhöhung der Frequenz	33
2c)	Leistungssteigerung durch Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag	35
2d)	Kombinierte Wirkung von Strophanthin und Adrenalin	36
V	Zusammenfassung	37
VI	Literaturverzeichnis	40
VII	Tabellenanhang	44

I.) Einleitung:

Ein Arzneimittel kann bereits primär in den Grundstoffwechsel des Herzmuskels eingreifen. Es kann aber auch erst sekundär durch Änderung der Herzleistung den Energiestoffwechsel steigern oder senken oder humoral durch Änderung der Konzentration und Zusammensetzung der Substrate oder durch Änderung der Durchblutungsgrößen in die Regulationen des Herzstoffwechsels eingreifen. Die biologische Oxydation und damit die Energiebildung in der Zelle wird durch die Sauerstoffzufuhr und die Substratbereitstellung sowie die Enzymausstattung in der Zelle limitiert. Bei Sauerstoffüberschuß ist die Konzentration und Zusammensetzung der Substrate im Blut und der Transport durch die Kapillarwand und den Extrazellulärraum, sowie der Durchtritt durch die Membran der Herzmuskelzelle für den Stoffwechsel des Herzens und den Sauerstoffverbrauch von ausschlaggebender Bedeutung.

Als wichtigste Substrate des Energiestoffwechsels verbrennt das Herz neben Kohlenhydraten und seinen Metaboliten bevorzugt Fettsäuren (Bing et al. 1954). Die Verbrennung der Fettsäuren liefert pro Mol mehr energiereiche Phosphate als Glukose, benötigt aber mehr Sauerstoff. Der Nutzeffekt des verbrauchten Sauerstoffs ist daher vom absoluten und relativen Anteil dieser Substrate an der Verbrennung abhängig. Wie Untersuchungen über die Regulation der Glukoseaufnahme durch den Herzmuskel gezeigt haben (Literatur bei Randle und Morgan), ist die Glukosekonzentration ein wesentlicher Faktor für die Höhe des Umsatzes. Shipp et al. und Paul et al. haben gezeigt, daß Fettsäuren den Glukoseverbrauch im Herzen senken können.

Es scheint daher wichtig, Beeinflussungen des Substratumsatzes aus dem Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel und Verschiebungen des Gleichgewichts ihrer Umsatzteile durch Pharmaka zusammen mit der Herzleistung zu erfassen. Sauerstoffverbrauchsbestimmungen allein sagen nichts über den Anteil der verbrauchten Substrate aus. Es scheint besser für

diese Frage die Decarboxylierungsgeschwindigkeit C^{14} -markierter Substrate direkt zu messen. Da zur Bestimmung des Basisstoffwechsels Beobachtungen an nichtschlagenden Herzen erforderlich sind, scheiden hierfür Versuche am lebenden Tier aus. Versuche am durchströmten Herzen haben den Nachteil, daß exakte Arbeitsberechnungen sehr schwierig durchzuführen sind und die Durchströmungsänderungen der Koronarien einen weiteren Unsicherheitsfaktor darstellen.

Am hiesigen Institut wurde in den letzten Jahren eine Methodik entwickelt, die es erlaubt, an isolierten Herzvorhöfen oder am Papillarmuskel bei Ruhe und Arbeit den Substratumsatz gemessen an der $C^{14}O_2$ -Decarboxylierungsrate markierter Substrate gleichzeitig und fortlaufend mit der Herzleistung unter definierten Bedingungen zu beobachten (Siess 1966, 1967 1-3; K. Müller 1965; U. Peter 1967).

In der vorliegenden Arbeit wurden nach weiteren Verbesserungen der Methodik und Ausschaltung von Fehlermöglichkeiten, die Grundbedingungen über die Regulation der Energiebildung aus C^{14} -markierten Substraten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels untersucht.

Es wurde dabei ^{14}C -1-, ^{14}C -6-, ^{14}C -u-Glukose, sowie das Natriumsalz der sechs Kohlenstoffatome enthaltenden Fettsäure Capronsäure ($Na-^{14}C_1$ -n-Hexanoat) verwandt. Diese Fettsäure wurde gewählt, da sie die gleiche Zahl an Kohlenstoffatomen wie Glukose besitzt, ausserdem als Salz wasserlöslich ist und in den verwendeten Konzentrationen bis 4 mM keine Eigenwirkung auf die Kontraktionsamplitude der Herzvorhöfe hat.

Es wurde zuerst die Abhängigkeit der Decarboxylierungsgeschwindigkeit von der Außenkonzentration der Substrate und die gegenseitige Beeinflussung von Glukose und Hexanoatumsatz geprüft. Weiterhin wurde der Einfluß der Catecholaminverarmung nach Reserpinvorbehandlung, sowie der Einfluß der Diät (Trocken- und Mischfutter) untersucht. Am stillgestellten Herzen wurden Strophanthin, Adrenalin, Thyroxin und Trijodthyronin in ihrer Wirkung auf den Umsatz der genannten

Substrate geprüft. Nach Bestimmung von Basis- und Funktions - stoffwechsel wurde die Beziehung zwischen Substratumsatz und Herzleistung nach Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag und nach Erhöhung der Frequenz geprüft und dabei die Änderung des Nutzeffekts durch Adrenalin und Strophanthin untersucht.

II.) Methodik :

A) Präparation der Herzvorhöfe - Nährlösung - Verwendete Substanzen :

1) Präparation der Herzvorhöfe :

Für die Versuche wurden 125 männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 250 - 450 g verwandt. Sie erhielten teils Trockenfutter der Firma Sniff, teil zusätzlich Grünfutter und Karotten. Leitungswasser wurde ihnen in Trinknapfen gereicht. Die Herzvorhöfe (H.V.) hatten ein Feuchtgewicht von 70 - 200 mg. Die Meerschweinchen, deren Gewicht zwischen 300 und 400 g betrug, zeigten die besten Ergebnisse. Die Kontraktionsamplitude war gewöhnlich bei den mit Grünfutter ernährten Tieren höher, als bei den Tieren, die über Wochen Trockenfutter erhielten.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet und aufgespannt. Nach einem Medianschnitt und Abpräparation des Fells, wurde die Bauchhöhle und der Thorax eröffnet und nach Abtrennung der Lungen, Ventrikel und Gefäße die isolierten H.V. in Tyrodelösung vom restlichen Bindegewebe befreit. Vom Töten der Tiere bis zum Einbringen der H.V. in die Muskelkammer vergingen 5 - 7 Minuten.

2) Nährlösung :

Als Nährlösung wurde Tyrodelösung folgender Zusammensetzung verwandt (Alle Substanzen "Merck" p.a.) :

NaCl	0,8	%
KCl	0,02	%
CaCl ₂	0,02	%
MgCl ₂	0,01	%
NaHCO ₃	0,1	%
Na ₂ HPO ₄	0,005	%

Bei der Durchperlung mit 95 % O₂ und 5 % CO₂ lag das pH bei pH 7,1 - 7,2 (geprüft mit dem pH-Meter der Firma Knick). Die Temperatur der Lösung war in allen Versuchen auf 30° C eingestellt.

3) Herstellung der mit ¹⁴C-markierten Substraten versetzten Tyrodelösung :

Die in eingeschmolzenen Ampullen befindlichen ¹⁴C-mar -
kierten Substanzen von 50 bzw. 100 µC wurden jeweils in 50 ml
frisch bereiteter Tyrodelösung gelöst, welcher vorher nicht
markierte Trägersubstanz in Höhe der gewünschten spezifischen
Aktivität und Konzentration zugegeben worden war. Nach Pas -
sieren eines Bakterienfilters - Typ 11 G5 m - wurden je 5 ml
in sterile Glasröhrchen mit Schliff abgefüllt und bei -20° C
eingefroren. Bei Glukose fand sich auch nach zweimonatiger
Lagerung der Proben nie eine durch bakterielle Verunreinigung
hervorgerufene ¹⁴CO₂-Bildung, während bei Hexanoat, entsprechend
den Angaben der Herstellerfirma, eine radiochemische Verun -
reinigung als ¹⁴CO₂ in Höhe von 4 % vorhanden war. Sie wurde
jeweils vor Versuchsbeginn durch Begasen ausgetrieben, quan -
titativ erfasst und der Fehler rechnerisch berücksichtigt.

4) Verwendete Substanzen :

D(+)-Glukose	Merck
Na-Capronat	Riedel de Haen
g-Strophanthin	Merck
Thyroxin *)	Hoechst
Trijodthyronin *)	Hoechst
Suprarenin (Adrenalin)	Hoechst
Sedaraupin (Reserpin)	Boehringer
CFB.2 D-Glukose ¹⁴ C (u)	Radiochemical Centre
Batch 140 2,8 mC/mM	Amersham, England
Batch 136 3,7 mC/mM	" "
Batch 135 2,8 mC/mM	" "
CFA.162 D-Glukose -6- ¹⁴ C	" "
Batch 57 2,8 mC/mM	" "
Batch 58 2,8 mC/mM	" "

CFA.72 D-Glukose -1- ¹⁴ C	Amersham, England
Batch 104 2,4 mC/mM	" "
CFA.118 n-Hexanoate -1- ¹⁴ C	" "
Batch 4 1,97 mC/mM	" "
CFA.42 Acetone -1,3- ¹⁴ C	" "
Batch 25 24,3 mC/mM	" "
Na ₂ ¹⁴ CO ₃	" "
Batch 65/R/4 0,962 µC/g	" "

*) Lösungen von Thyroxin und Trijodthyronin wurden jeweils frisch bereitet, in dem 2 mg in wenigen Tropfen 1/20 n NaOH gelöst und auf 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt wurden.

B) Prinzip der Methodik (Abb. 1) :

Das Herzmuskelpreparat wird-wie in der Arbeit von Peter eingehend beschrieben- in einer besonders konstruierten Halterung in eine von einem Wasserbad umgebene Kammer eingeführt und unter kontrollierbare Spannung gesetzt. Die Aktion des spontan schlagenden oder elektrisch gereizten Herzmuskelpreparats wird außerhalb der Kammer auf eine Feder mit Dehnungsmeßstreifen übertragen und die Kontraktionsamplitude über eine Trägerfrequenzmeßbrücke auf einen Schreiber übertragen. Die Impulse werden gleichzeitig benutzt, um über ein Ratemeter die Frequenz laufend zu registrieren. 5 ml Tyrodelösung werden durch eine kleine Schlauchpumpe zwischen geschlossener Muskelkammer und einer Oxygenatorkammer im Kreislauf umgetrieben.

In der Oxygenatorkammer wird die Nährlösung mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) mittels eines Durchflußreglers mit 45 ml/min Gasgemisch konstant durchperlt und oxygeniert. Gleichzeitig wird hier die im Herzmuskel durch Verbrennung markierter Substrate entstandene und in die Nährlösung abgegebene ¹⁴CO₂ mit dem in großem Überschuß durchperlenden inaktivem CO₂ ausgetauscht und im konstanten Gasstrom mitgerissen. Das Gasgemisch wird in gereinigtem Silicagel bei 70° C getrocknet und gelangt in eine hochempfindliche

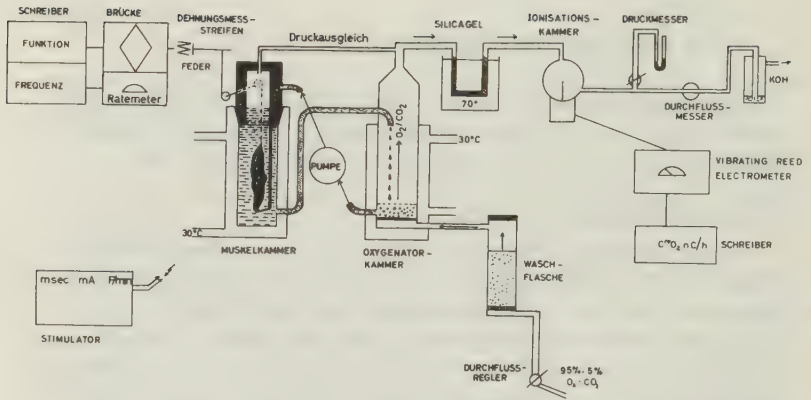


Abb. 1

Ionisationskammer. Eine Änderung der Ionisierung in der Kammer durch zerfallende ^{14}C -Atome wird in der Änderung des Ionisationsstromes an einem Vibrating-Reed-Elektrometer (Cary) registriert und auf einen Schreiber übertragen. Hinter der Ionisationskammer wird das Gas in konzentrierter Kalilauge von $^{14}\text{CO}_2$ befreit und dabei gleichzeitig durch Zählen der Blasen/min die Durchflußgeschwindigkeit kontrolliert.

Gegenüber der Versuchsanordnung in der Arbeit von Peter wurde folgende Änderung durchgeführt (Abb. 1) :

Um zu vermeiden, daß durch ungleichen Pumpenschub sich der Flüssigkeitsspiegel in den beiden Kammern verschob, wurde mit entsprechendem Umbau der Abfluß aus der Muskelkammer so geändert, daß mit Erreichen eines bestimmten Siegels die Nährlösung hydrostatisch in eine Oxygenatorkammer ablief. Mittels einer Förderpumpe der Firma Bühler und Mikroschläuchen aus Polyaethylen (0,5 mm $\varnothing$ und 2 mm Wandstärke) wurde die oxygenierte Nährlösung mit einer Förderleistung von 7,0 ml/min zurückgeleitet. Entsprechend der neuen Versuchsanordnung wurde eine neue Eichkurve zur Berechnung der Decarboxylierungskurve angelegt (Abb. 2, 3).

C) Bestimmung der Federkonstanten an verschiedenen Punkten der Feder und Berechnung der geleisteten Arbeit :

Die Arbeit des Herzmuskels in vivo ist der Arbeit, welche bei Auslenkung einer Feder registriert wird, sehr ähnlich. In vivo kommt es in der Kammer zuerst unter sehr geringer Verkürzung des Hohl Muskels gegen stark ansteigendem Druck (P) ähnlich dem zunehmenden Widerstand der Feder zur sogenannten isometrischen Tonuszunahme. Wenn diese den Blutdruck im Gefäßsystem erreicht hat, öffnen sich die Herzklappen und unter nunmehr starker Verkürzung (S) der Muskelfasern gegenüber dem weiter ansteigenden Druck wird der Kammerinhalt ausgeworfen. Im ersten Fall handelt es sich vergleichsweise um Arbeit gegen eine Feder mit großem ΔP bei kleinem ΔS ; im zweiten Fall um Arbeit gegen eine Feder mit kleinem ΔP bei großem ΔS .

$$\frac{\Delta P}{\Delta S} = \text{groß} \dots\dots\dots \text{isometrischer Typ}$$

$$\frac{\Delta P}{\Delta S} = \text{klein} \dots\dots\dots \text{isotonischer Typ}$$

Um festzustellen, ob sich der Herzstoffwechsel bei verschiedenen Federkonstanten und gleicher Belastung ändert, wurde die Federkonstante der 206 mm langen Feder an verschiedenen Punkten bei konstanter Belastung bestimmt (Tab. 1). In der Regel wurden die Versuche bei 194 mm Federlänge durchgeführt.

Die Arbeit, die der H.V. bei der Auslenkung einer Feder pro Schlag ausführt, ergibt sich aus der Vorspannung $x^{(mg)}$, der Auslenkung $\bar{y}^{(mm)}$ und der sich während der Auslenkung erhöhenden Spannung $y^{(mg)}$. So beträgt die Arbeit $W =$

$$x \cdot \bar{y} + y \cdot \frac{\bar{y}}{2}$$

Die Berechnung der Arbeit wurde nach folgendem Beispiel durchgeführt :

Federabstand 194 mm - Federkonstante 400 mg/mm

<u>Feder</u>				<u>Schreiber</u>	
1000 mg		2,494 mm	real. Weg		
200 mg		0,499 mm	" "		19 mm Ausschlag
$\frac{200}{19}$ mg		$\frac{0,499}{19}$ mm	" "		1 mm "
10,5 mg		0,0262 mm	" "		1 mm "
$y' \cdot 10,5 \text{ mg}$		$y' \cdot 0,0262 \text{ mm}$		$y' \cdot 1 \text{ mm}$	
$y \text{ mg}$		$\bar{y} \text{ mm}$		$y \text{ mm}$	

$$W = x \cdot 0,0262 \cdot y' + (y')^2 \cdot 0,1375 \text{ mm mg}$$

y' = Schreiberausschlag in mm

x = Belastung in mg

Die Herzleistung ergibt sich als Arbeit pro Zeiteinheit :

Über ein Ratemeter der Firma Philips wurden Impulse direkt abgeleitet und bei einer Integration über 30 sec die Frequenz auf 2 Schläge/min genau abgelesen und auf den zweiten Kanal des Schreibers übertragen. Damit konnte die Herzleistung pro Minute und Stunde errechnet werden.

- D) Messung der Decarboxylierung ^{14}C -markierter Substrate mit Hilfe einer Ionisationskammer (Cary) und einem Direktschreiber (Servogor) und die Berechnung der Decarboxylierungsrate der Substrate (Abb. 2,3) :

Als Berechnungsgrundlage wurde eine Eichkurve mit einem $\text{Na}_2^{14}\text{CO}_3$ -Standard hergestellt, welcher in steigenden Aktivitätsmengen dem laufenden System zugefügt wurde.

Die Durchflußgeschwindigkeit des Carbogengemisches lag dabei konstant bei 45 ml/min (Eichstrich 77 am Flowmeter vor der Oxygenatorkammer, 144 Blasen/min in der Waschflasche hinter der Ionisationskammer, Druck 20 mm H₂O). Die Gipfel der Kurven wurden entsprechend dem Gasfluß und dem Flüssigkeitsumlauf im System konstant nach 8'32" erreicht. Der Flächeninhalt der Kurven war proportional der zugegebenen Aktivitätsmenge (Abb.2,3). Es entsprachen :

$$\begin{aligned} 10 \text{ cm}^2 &= 10,75 \text{ nanoC} \\ 1 \text{ cm}^2 &= 1,075 \text{ nanoC} \end{aligned}$$

Schreibergeschwindigkeit = 3 cm/15 min

$$60 \text{ min} = 12 \text{ cm}$$

$$12 \text{ cm} \cdot 1 \text{ cm} = 12 \text{ cm}^2 = 12 \cdot 1,075 \text{ nanoC/h}$$

integriert entspricht :

$$1 \text{ cm Höhe} = 12 \cdot 1,075 = 12,90 \text{ nanoC } ^{14}\text{CO}_2/\text{h}$$

Für die verwendeten Substrate ergab sich daraus :

Spezifische Aktivität von 1 : 15 (µC : µMol)

Glukose : 1 cm Höhe = 0,193 µMol/h

Hexanoat : 1 cm Höhe = 0,201 µMol/h

Spezifische Aktivität von 1 : 10

Hexanoat : 1 cm Höhe = 0,134 µMol/h

Spezifische Aktivität von 1 : 7,5

Glukose : 1 cm Höhe = 0,0965 µMol/h

Hexanoat : 1 cm Höhe = 0,1005 µMol/h

(Bei Hexanoat wurde eine radiochemische Verunreinigung von 4 % berücksichtigt).

E) Berechnung des Nutzeffektes der verbrauchten Substrate :

Um ein absolutes Maß der tatsächlich geleisteten Arbeit (E) pro Stunde in cmg/h und der zugeführten Energie^(S') aus der Substratverbrennung (S) in µMol/h zu haben, wurde folgende Berechnung durchgeführt :

1) Glukose :

Bei der Verbrennung von 1 Mol Glukose entstehen minimal 32 Mol ATP als Energiegewinn. Da 1 Mol ATP 7 Kalorien oder 7 · 427 mkg entspricht, ist :

$$S' : 1 \text{ µMol Glukose} = 9565 \text{ cmg}$$

- 8 a -

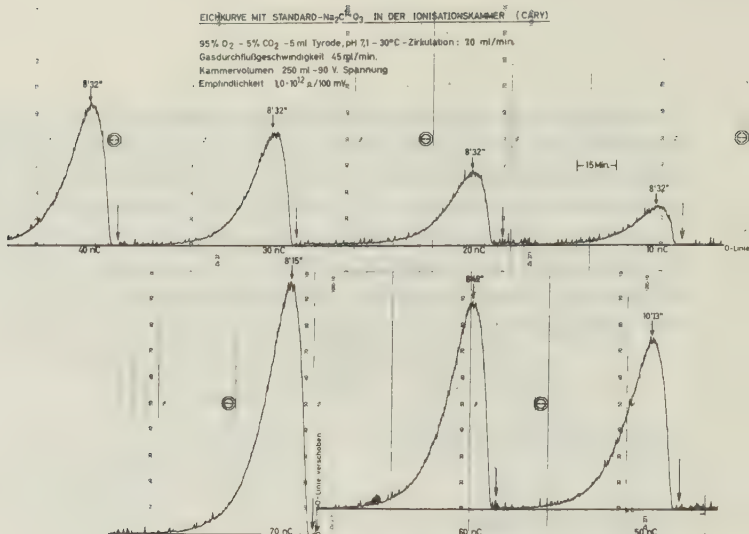


Abb. 2

Eichkurve mit Standard- $\text{Na}_2\text{C}^{14}\text{O}_3$ in der Ionisationskammer (Cary)

95 % O_2 - 5 % CO_2 - 5 ml Tyrode, pH 7.1 - Temp. 30°C.
 Gasdurchflußgeschwindigkeit: 45 $\mu\text{l}/\text{min}$.
 Kammervolumen: 250 ml - 90 V. Spannung
 Empfindlichkeit: $1.0 \cdot 10^{12} \Omega / 100 \text{ mV}$
 Zirkulation: 7.0 ml/min .

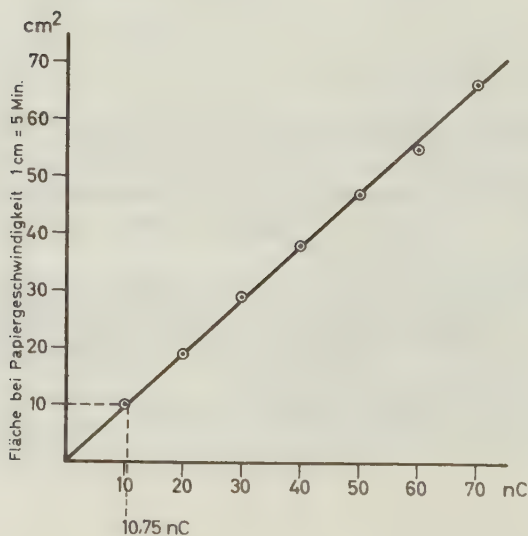


Abb. 3

2) Hexanoat :

Bei der Verbrennung von 1 Mol Hexanoat entstehen minimal 45 Mol ATP als Energiegewinn. Durch die gleiche Umrechnung ergibt sich :

$$S' : 1 \mu\text{Mol Hexanoat} = 13450 \text{ cmg}$$

Der Nutzeffekt der zugeführten Energie ergibt sich aus :

$$U = \frac{\text{reale Leistung cmg/h} \cdot 100}{\text{zugeführte Energie cmg/h}} \% = \frac{E \cdot 100}{S'} \%$$

Der Nutzeffekt des Leistungszuwachses ergibt sich aus der Differenz der Leistungssteigerung (U_D) :

$$U_D = \frac{\Delta E \text{ (cmg/h)} \cdot 100}{\Delta S' \text{ (cmg/h)}} \%$$

F) Fehlermöglichkeiten (Abb. 4-6, 15, 20, 24-26, 29, 31, 33) :

Für die Genauigkeit der Bestimmung der Decarboxylierung sind folgende Punkte von Bedeutung :

1.) Da die Decarboxylierungsrate temperaturabhängig ist, muß für vergleichende Untersuchungen die Temperatur des Wasserbades kontrolliert werden. Sie betrug bei unseren Versuchen konstant 30° C. Steigerung von 30° C auf 37° C erhöhte die Decarboxylierungsrate der Substrate um 33 %.

2.) Der Gasdurchfluß muß absolut konstant sein. Die handelsüblichen Druckminderungsventile sind zu ungenau. Es wurde daher ein einregulierbarer Druckminderer der Firma Dräger - Typ Nr. 14400 - vor das Flowmeter geschaltet, der über Stunden gleichmäßigen Flow garantierte. Außer der Einstellung am Flowmeter vor Eingang in die Oxygenatorkammer muß der Durchfluß hinter der Ionisationskammer kontrolliert werden. Dies geschieht am besten durch Zählen der Gasblasen pro Minute bei Durchtritt des Gases durch die Kalillauge am Ende der Versuchsanordnung. Absinken der Gasflußgeschwindigkeit als Folge einer Undichtigkeit im System, führt zu einer Erhöhung des Ionisationsstroms, wenn noch $^{14}\text{CO}_2$ im Gasstrom vorhanden ist.

3.) Feuchtigkeitsanstieg im Gasstrom nach der Erschöpfung der Kapazität des Kieselgels führte erst nach 5 - 8 Stunden zu

allmählichem, unspezifischen Anstieg des Ionisationsstroms und war durch Wechsel der Trockenröhre sofort zu beseitigen.

4.) Um festzustellen, ob die Aenderung des Ionisationsstroms auf ^{14}C -markiertem CO_2 und nicht auf anderen gasförmigen Metaboliten beruht, wurden ^{14}C -markiertes Formaldehyd, Acetaldehyd und Aceton in die Nährlösung gegeben.

Essig- und Ameisensäure liegen bei dem pH von 7.1 der Tyrodelösung auf Grund ihres P_k dissoziiert als Salze vor. Zudem ist auf Grund ihres Dampfdrucks bei 30°C ein Übertritt in den Gasstrom unwahrscheinlich. Trotzdem wurde die Frage geprüft.

Es fand sich, wie zu erwarten, nach Eingabe von ^{14}C -Na-Formiat und ^{14}C -Na-Acetat keine Aenderung des Ionisationsstroms. Auch ^{14}C -Aceton ist nach Eingabe einer sehr hohen Aktivität von $5 \mu\text{C}$ in 5 ml Tyrode (spez. Aktivität $1 \mu\text{C}/15 \mu\text{Mol}$) auch nach Stunden noch nicht im Gasstrom nachweisbar. Es bleibt ohne Verlust gelöst in der Tyrodelösung, wie Kontrolluntersuchungen mit dem Flüssigkeitsscinzillationszähler ergaben.

Leitet man von den isolierten H.V. aus ^{14}C -Hexanoat oder ^{14}C -Glukose entwickeltes $^{14}\text{CO}_2$ mit dem Carbogen-Gasstrom vor Eintritt in die Trockenröhre durch KOH, so sinkt der Ionisationsstrom durch Entfernung von $^{14}\text{CO}_2$ auf Null ab. Eine Restaktivität wurde nicht beobachtet. Gasförmige Aldehyde, welche die KOH passieren, sind also mit Sicherheit auszuschließen. Die gemessene Aktivität stellt unter den Versuchsbedingungen $^{14}\text{CO}_2$ dar.

5.) Bakterielle Verunreinigung kann nach einem Versuchszeitraum von etwa 5 Stunden die Meßergebnisse verfälschen. Hierbei fiel vor allem unter den Bedingungen der anaeroben Glykolyse mit ^{14}C -1-Glukose eine Restdecarboxylierung von etwa 5 % auf, welche aus der Decarboxylierung des 1. Schritts des Pentosephosphat-shunt stammen mußte und trotz Entfernung des H.V. nicht zurückging (Abb. 4). Nach Zugabe von TPN stieg in Anaerobiose die $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung stöchiometrisch an (Abb. 5). Nach Umstellen auf Sauerstoff stieg die Decarboxylierungsrate trotz Entfernung des H.V. überschießend an und stellte sich dann auf ein Gleichgewicht ein (Abb. 4, 5). Mikroorganismen waren in diesen Fällen

Bakterielle Einflüsse auf die Decarboxylierung von 1-C¹⁴-Glukose.

(Sarcinen-Pyocyanus-Aerobacter)

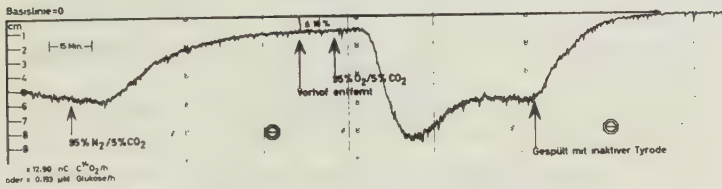
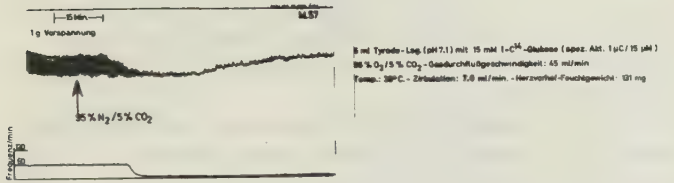


Abb. 4

Bakterielle Einflüsse auf die Decarboxylierung von 1-C¹⁴-Glukose.

(Sarcinen-Pyocyanus-Aerobacter)

5 ml Tyrode-Lsg. (pH 7.1) mit 15 ml 1-C¹⁴-Glukose (spez. Akt. 1 µCi/15 µM) - 88% O₂/12% CO₂ - Gasdurchflußgeschwindigkeit: 45 ml/min - Temp.: 39°C
 Zirkulation: 10 ml/min

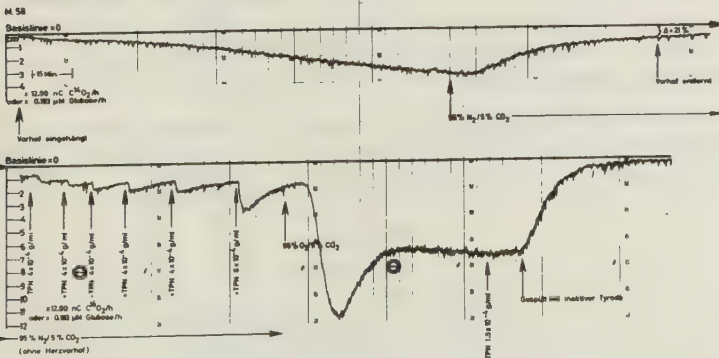


Abb. 5

immer nachweisbar (Sarcine, Pyocyaneus, Aerobakter) *). Einflüsse durch Wachstum von Mikroorganismen wurden durch Desinfizieren des Schlauchsystems mit 5 % Formalin und anschließendem Spülen in sterilem Aqua dest. nicht mehr gesehen. Als weitere Vorsichtsmaßnahme wurde die Tyrodelösung zum Präparieren durch ein Bakterienfilter gegeben und die Instrumente in Heißluft sterilisiert.

Eine sichere Kontrolle ob Mikroorganismen nach mehrstündigem Versuch die Meßergebnisse verfälschten, stellt die Entfernung der H.V. am Ende des Versuchs bei laufendem System dar: Nach Austreten der restlichen $^{14}\text{CO}_2$ wird der Nullpunkt nach 30 Minuten erreicht (Abb. 6, 15, 24 - 26, 29, 31 - 33). Ist dies nicht der Fall, sind die Meßergebnisse durch Mikroorganismen verfälscht.

6.) Um festzustellen, ob auch austretende Enzyme aus dem Herzmuskel eine Restdecarboxylierung verursachen können, wurde eine Versuchsserie von 4 Versuchen durchgeführt, bei denen unter sterilen Kautelen mit ^{14}C -1-Glukose als Substrat für 70 Minuten eine Anoxie durchgeführt wurde (95 % N_2 , 5 % CO_2), um durch diese Schädigung einen eventuellen Austritt decarboxylierender Fermente zu provozieren (Abb. 6). In allen Versuchen kam es nach Zufuhr von O_2 zum Wiedereintritt der unter Anoxie völlig gestoppten Decarboxylierung in alter Höhe. 7 - 8 Stunden nach Versuchsbeginn wurden die H.V. entfernt. In allen Fällen ging der Ionisationsstrom auf den Nullpunkt zurück (Abb. 6). Auch nach einem 14 Stunden dauernden Versuch konnte nach Entfernung des H.V. keine Restdecarboxylierung festgestellt werden.

Unter diesen Versuchsbedingungen ist daher nicht mit dem Austritt decarboxylierender Fermente zu rechnen.

*) Für die bakteriellen Untersuchungen und Beratung danken wir Herrn Dozent Dr. med. Schiff, Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn.

Herunterregulierung der 1-C^{14} -Glukose durch Anoxie.

5 ml Tyrode-Lsg. (pH 7.1) mit 1-C^{14} -Glukose (spez. Akt. $1\mu\text{Ci}/10\text{ }\mu\text{M}$) - $35\text{ }\mu\text{Ci}/10\text{ }\mu\text{M}$ in O_2 - $10\text{ }\mu\text{M}$ - Gasdurchflussschwindigkeit: 45 ml/min - Temp. 30°C - Zirkulation: 30 ml/min - Nervenfaser-Feuchtgewicht: 152 mg - 1 g. Schaltung.

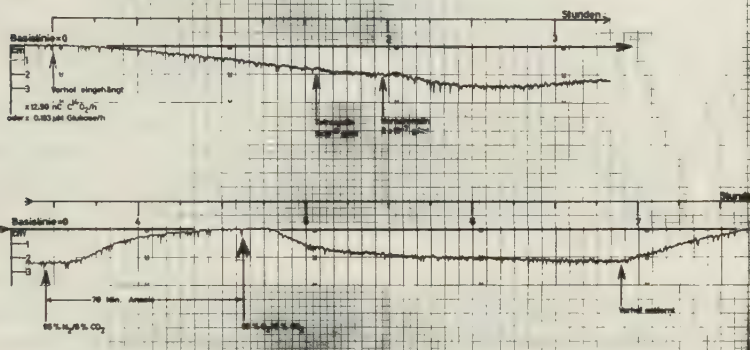


Abb. 6

Hexanoalverbrauch und Arbeitsleistung bei 1mMol Außenkonzentration.

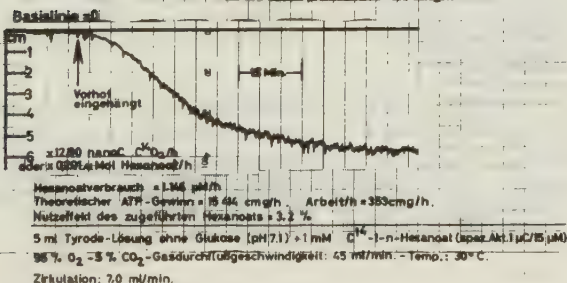
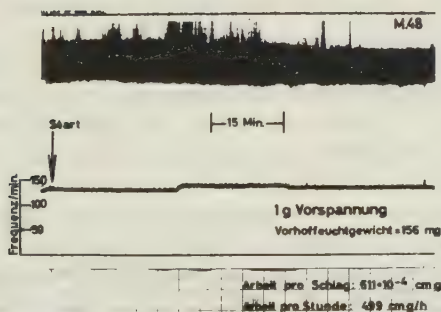


Abb. 7

III.) Versuchsergebnisse:

A) Decarboxylierung von ^{14}C -markiertem Hexanoat (Abb. 7 - 13):

In früheren Versuchen von K. Müller und U. Peter hatte sich gezeigt, daß die Decarboxylierungsgeschwindigkeit ^{14}C -markierter Glukose mit der Außenkonzentration zunimmt, um sich bei etwa 15 mM einem Plateau zu nähern. Überträgt man diese Daten nach Lineweaver und Burk in ein Diagramm, so ergibt sich für den Bereich zwischen 3 mM und 15 mM am schlagenden Herzvorhof eine Kinetik nach Michaelis und Menten mit einer K_m von 10 mM und einer $V_{\max}$ von 1,1 $\mu\text{Mol/h}$ pro 100 mg Frischgewicht (Siess 1967).

Es war zu prüfen, wie sich Hexanoat verhält. Im Unterschied zu Glukose fällt auf, daß die Decarboxylierungsgeschwindigkeit wesentlich früher erreicht wird als bei Glukose: Bei Glukose nach 2 1/2 - 3 Stunden; bei Hexanoat bereits nach 3/4 Stunden (Abb 7). Sowohl am schlagenden (Abb. 8), als auch am ruhenden H.V. (Abb. 9) ergibt sich hier eine klare Erhöhung der Decarboxylierungsrate mit der Außenkonzentration, doch erfolgt der Anstieg gegenüber Glukose (Werte nach Peter) bei einer wesentlich niedrigeren Außenkonzentration und ist wesentlich steiler. Er befindet ^{sich} zwischen 0,1 und 1 mM. Auch hier zeigt sich wie bei Glukose (Abb. 11 - 13) eine Kinetik nach Michaelis-Menten mit einer K_m von 0,46 mM bei schlagendem (Abb. 10) und 0,42 mM bei stillgestelltem H.V. (Abb. 11). $V_{\max}$ am schlagenden H.V. entspricht in der Höhe der Decarboxylierungsrate von Glukose mit 1,1 $\mu\text{Mol/h}$ und 100 mg F.G. Am ruhenden H.V. ist die maximale Decarboxylierungsrate mit 0,42 $\mu\text{Mol/h}$ gegenüber 0,54 $\mu\text{Mol/h}$ und 100 mg F.G. für Glukose um 33 % niedriger, doch mag dies im Streubereich der Methodik liegen.

B) Hemmung der Glukosedecarboxylierungsrate durch Hexanoat (Abb. 12, 13) :

Bereits in den Untersuchungen von Peter war gezeigt worden, daß die Glukosedecarboxylierung nach Zufügen von inaktivem Hexanoat in ansteigenden Konzentrationen zunehmend gehemmt wird. Die mit 15 mM Glukoseaußenkonzentration durchgeführten

Decarboxylierung von C^{14} -1-n-Hexanoat durch spontan
schlagende, isolierte Herzvorhöfe von Meerschweinchen
in Abhängigkeit von der Außenkonzentration.

5 ml Tyrode-Lsg ohne Glukose - 30°C - Hexanoat spez Akt 1 μ C/10 μ M

Mittleres Vorhofgewicht: 176,4 mg - $\bar{g}$ m $\pm$ 12,8 mg (N=7)

Sättigung bei 1 mM Hexanoat mit 0,46 μ Mol Hexanoat pro h und 100 mg Feuchtwicht
(Trockenfutter)

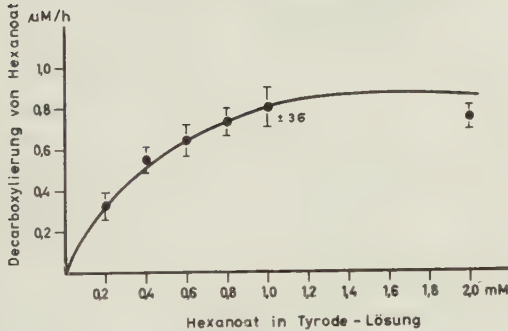


Abb. 8

Hexanoatverbrauch im ruhenden Meerschweinchen-
Herzvorhof in Abhängigkeit von der Aussenkonzentration.

M 52

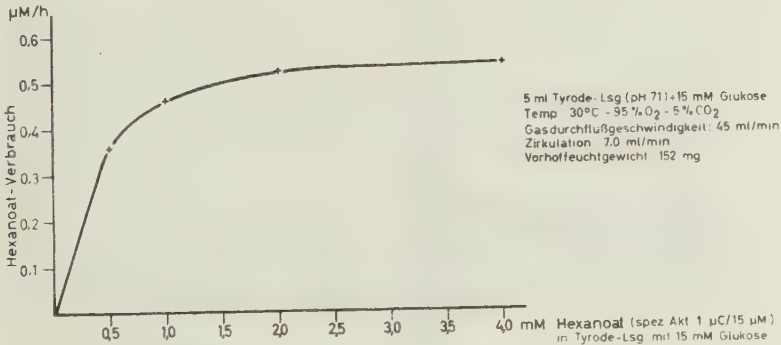


Abb. 9

Spontan schlagende Meerschweinchenherzvorhöfe
Decarboxylierungsrate von HEXANOAT in Abhängigkeit von der Hexanoatkonzentration.
 (Michaelis-Menten Kinetik nach Lineweaver - Burk)

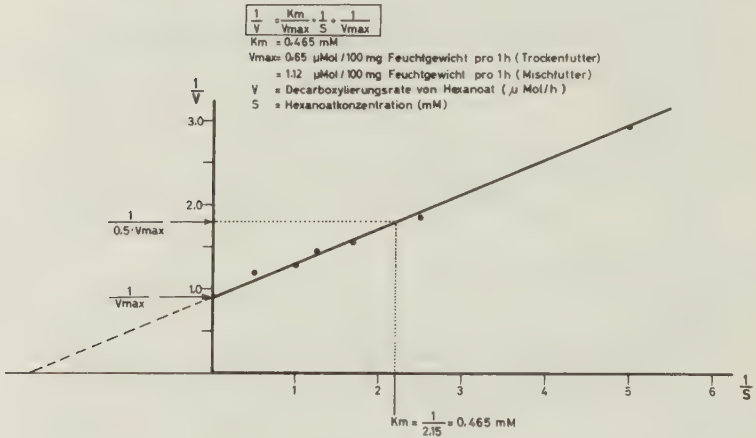


Abb. 10

Decarboxylierungsgeschwindigkeit(V) in Abhängigkeit von der Konzentration(S)
von GLUCOSE und HEXANOAT am stillgestellten Herzvorhof.
 (nach Lineweaver und Burk)

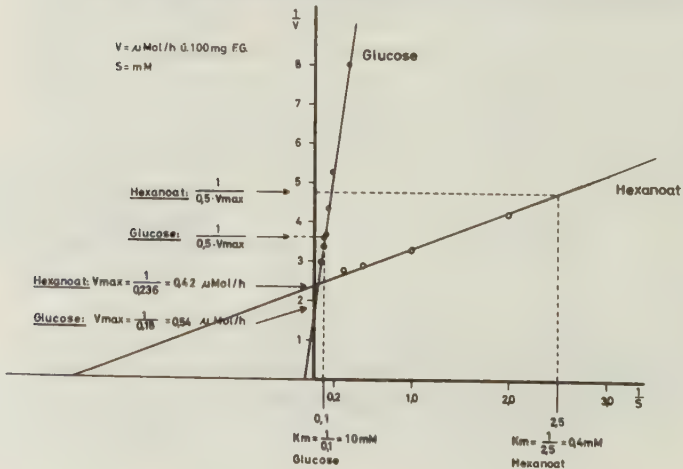


Abb. 11

Untersuchungen erfüllen nach der Enzymkinetik eine Bedingung für eine kompetitive Hemmung (Siess 1967). Es fehlte jedoch noch die Prüfung bei verschiedenen Glukosekonzentrationen. Es ist nun interessant, daß der Konzentrationsbereich von Hexanoat als Inhibitor der Glukosedecarboxylierung derselbe ist, wie bei der Michaelis-Menten - Kinetik für die Steigerung der Decarboxylierung von Hexanoat selbst.

Um festzustellen, inwieweit hier eine kompetitive oder nicht kompetitive Hemmung vorlag, wurden in vier gesonderten Versuchen am stillgestellten H.V. bei verschiedenen ^{14}C -Glukosekonzentrationen (3,75 - 7,5 - 15 mM, spez. Aktivität $1\ \mu\text{C}:7,5\ \mu\text{M}$) die Decarboxylierungsrate nach Zugabe von 0,4 - 0,8 - 1,2 mM Hexanoat bestimmt und nach Lineweaver und Burk aufgetragen (Abb. 12). Es ergibt sich eine Verschiebung von K_m in Abhängigkeit von der Hexanoatkonzentration (Abb. 13) bei gleichbleibendem $V_{\max}$, so daß hier eine echte kompetitive Hemmung der Decarboxylierung von Glukose durch Hexanoat anzunehmen ist. Die in der Formel (Abb. 12) auftretende Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes K_i , läßt sich aus den gefundenen Daten berechnen und betrug im Mittel aus 7 Versuchen 0,41 mM und entspricht damit praktisch der Michaelis-Menten - Konstante, die bei der Decarboxylierung von ^{14}C -Hexanoat berechnet wurde.

C) Beeinflussung der Hexanoatdecarboxylierung durch Glukose (Abb. 14, 26) :

Bei stillgestelltem H.V. läßt sich durch Zugabe von 15 mM Glukose noch keine Änderung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit von Hexanoat feststellen; während am spontan schlagen - den H.V. bereits eine Konzentration von 5 - 10 mM Glukose die Hexanoatdecarboxylierung bis zu 15 % beschleunigen kann (Abb. 14, 26). Die Steigerung ist auf eine mit dem Glukosezusatz verbundene Frequenzsteigerung zurückzuführen und war in allen Versuchen nachzuweisen.

Hexanoat als einziges Substrat kann vom H.V. nur etwa 2 - 3 Stunden verbrannt werden. Nach dieser Zeit kommt es meist unter Arrhythmie und negativ inotroper Wirkung zum Stillstand unter gleichzeitigem Absinken der Decarboxylierungsrate.

Kompetitive Hemmung der Glukosedecarboxylierung durch HEXANOAT am stillgestellten Herzvorhof.

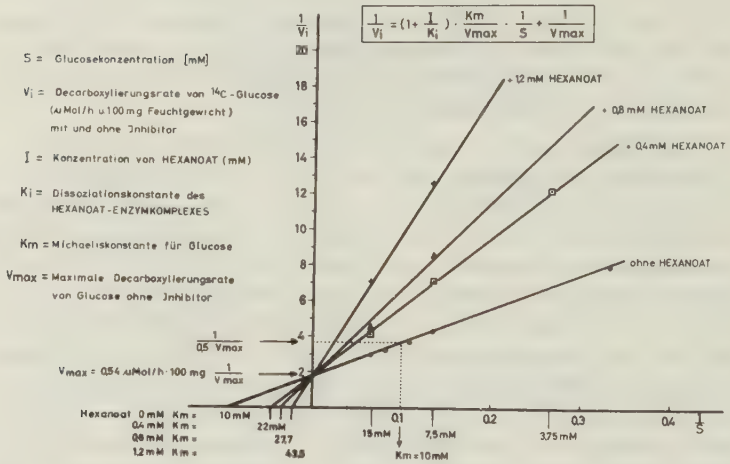


Abb. 12

Michaelis Konstante für die Decarboxylierung von Glucose am stillgestellten Herzvorhof in Abhängigkeit von der Hexanoatkonzentration.

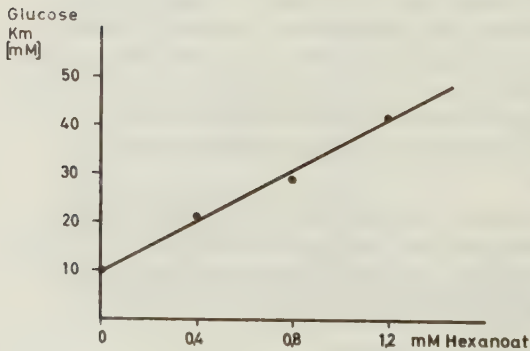


Abb. 13

Dieser Vorgang kann durch rechtzeitige Gabe von 5 mM Glukose verhindert werden. Schlagfrequenz und Decarboxylierungsrate bleiben dann über Stunden konstant. Es ist damit anzunehmen, daß Hexanoat nur bei gleichzeitiger Glykolyse verbrannt werden kann und nach Schwinden der Glykogenvorräte nach 2 - 3 Stunden ohne Zufuhr von Glukose der Stoffwechsel zusammenbricht.

Gibt man geringe Konzentrationen von Hexanoat (0,5-1,0 mM) in 5 ml Tyrodelösung, so ist zu bedenken, daß bei einer Umsatzrate von etwa 0,7 - 0,9 $\mu\text{Mol/h}$ und Vorhof die Konzentration nach etwa 2 - 4 Stunden bereits beträchtlich abgesunken ist und dadurch die Decarboxylierungsrate laufend sinkt. Aus diesem Grunde wählten wir für die meisten Versuche eine Konzentration von 2 mM Hexanoat, welche etwa der 5fachen Michaelis-Menten - Konstante entspricht.

D) Basis- und Funktionsstoffwechsel isolierter Herzvorhöfe (Abb. 15 - 18) :

Stellt man spontan schlagende H.V. durch Zusatz von 20 mM KCl, 10^{-6} g/ml Acetylcholin oder 10^{-4} g/ml Novocain still, so stellt sich der Stoffwechsel, sowohl von Hexanoat (Abb. 15), als auch der von Glukose (Abb. 16), nach einer Latenzzeit von 30 Minuten, die der Trägheit des Systems entspricht, auf einem im Mittel 50 % niederen Wert ein.

Ausschließlich mit Trockenfutter gefütterte Tiere zeigen im Unterschied zu den Tieren, welche zusätzlich Karotten und Grünfutter erhielten, einen signifikant niederen Stoffwechsel. Der Unterschied, gemessen mit spontan schlagenden H.V. beträgt beim Glukoseumsatz im Winter mit 0,5 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$ gegenüber im Sommer 0,66 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$ -24 %, bei Hexanoat mit 0,46 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$ gegenüber 0,80 $\mu\text{Mol/h}$ und 100 mg F.G. -42 %. Dies ist nur zum Teil auf die schlechtere Herzleistung trockenfutterernährter Tiere zurückzuführen, da auch am stillgestellten Herzen der Grundumsatz erniedrigt war. Daß die Decarboxylierungsrate für Hexanoat durchschnittlich höher als für Glukose lag (Abb. 18), ist auf die verschiedene Außenkonzentration, die nicht der gleichen Plateauhöhe in der Michaelis-Menten - Kinetik entspricht, zurückzuführen

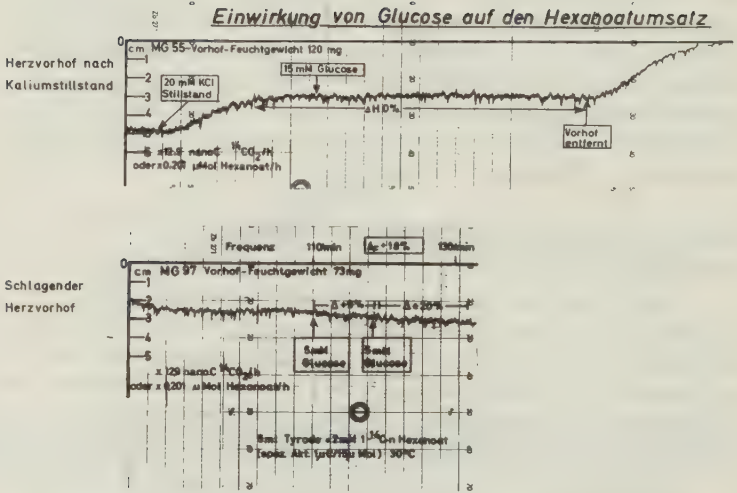
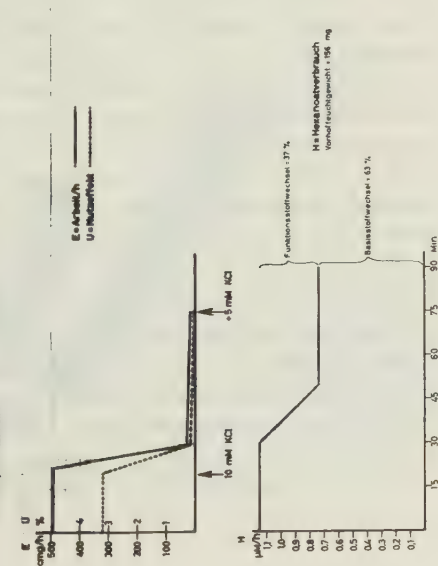
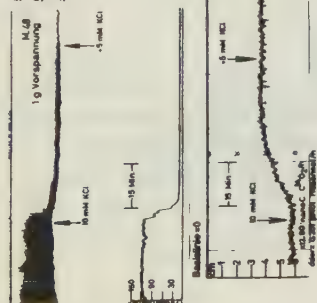


Abb. 14

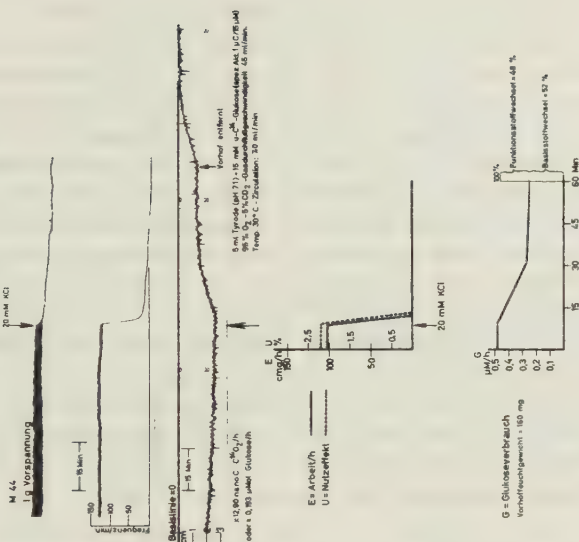
Hexanoatverbrauch am arbeiten-
den und ruhenden Meer-
schweinchen - Herzvorhof.

(Kallum - Stillstand)



Glukoseverbrauch am arbeitenden und ruhenden Meerschweinchen - Herzvorhof

(Kalium - Stillstand)



(15 mM Glukose = 1,5 fache Michaelis - Konstante,
2 mM Hexanoat = 5 fache Michaelis - Konstante).

Um festzustellen, ob eine Änderung des Katecholamin - gehaltes in den H.V. die Ursache für die unterschiedliche Decarboxylierungsrate bildete, wurden zwei größere Versuchsserien durchgeführt, in denen die Tiere mit aufsteigenden Dosen von Reserpin (1 - 3 mg/kg K.G. s.c.) behandelt wurden. Die Tiere waren alle schwer krank, nahmen beträchtlich an Gewicht ab, zeigten verklebte Augen, gesträubtes Fell und Muskelzittern. Wie aus den Abb. 17 und 18 hervorgeht, ist der Grund- und der Leistungsumsatz von Glukose nach Reserpinvorbehandlung signifikant um 48 % bzw. 41 % am stillgestellten H.V. gesenkt, während die Decarboxylierung von Hexanoat nicht gesenkt, sondern eher gesteigert wurde. Es dürfte daher die Herabsetzung des Basis- und Funktionsstoffwechsels nach reiner Trockenfütterung nicht auf einen Katecholaminmangel zurückzuführen sein, da hier sowohl die Decarboxylierungsrate von Hexanoat, als auch von Glukose gesenkt war.

Das Verhältnis zwischen Funktions- und Basisstoffwechsel bei reserpinbehandelten Tieren war nicht signifikant verändert. Wie aus Abb. 18 hervorgeht, zeigt die Decarboxylierungsrate eine deutliche Abhängigkeit von der Herzleistung, die aber nicht linear, sondern in Form einer Parabel verläuft. Da die Frequenz sich zwischen reserpinbehandelten und Kontrolltieren nicht signifikant unterschied, hängt der Leistungsunterschied fast ausschließlich von der Kontraktionsarbeit ab und gibt die normale Streubreite der Kontraktionsamplitude der Präparate wieder. Wichtig erscheint aber, daß H.V. mit Hexanoat als Substrat gegenüber Glukose eine rund 30 % niedrigere Frequenz aufwiesen, wenn keine Glukose zugeführt wurde.

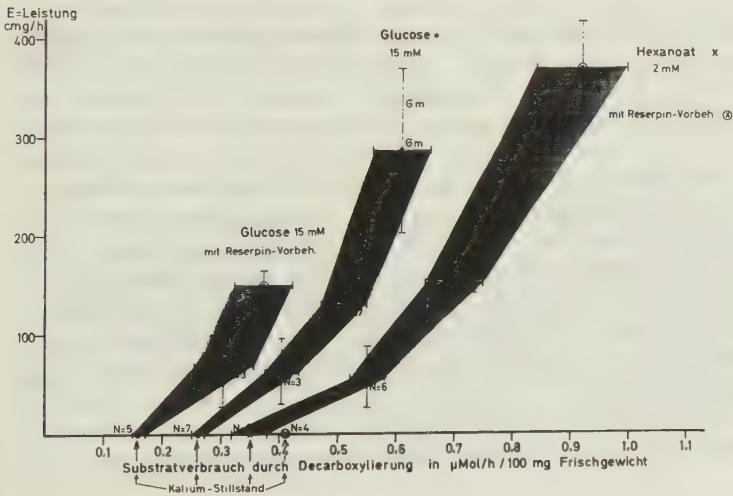
E) Nutzeffekt normaler Präparate (Tab. 2 - 8) :

Da sich die Herzleistung zwischen 3 und 15 mM Glukose nicht signifikant ändert, der Glukoseumsatz sich dagegen beträchtlich erhöht, sinkt der Nutzeffekt stark ab. Bei 3 mM Glukose wurden unter optimalen Bedingungen 26 % Nutzeffekt

	Decarboxylierung von $U^{14}C$ -Glucose 15 mM in Tyrode $\mu\text{Mol/h}$ pro 100 mg FG.				Decarboxylierung von $1^{14}C$ -n Hexanoat 2 mM in Tyrode $\mu\text{Mol/h}$ pro 100 mg FG			
	Kontrolle	Reserpin 1 < 3 mg/kg i.p. 3-6 Tage	Δ %	p.	Kontrolle	Reserpin 1 < 3 mg/kg i.p. 3-6 Tage	Δ %	p.
	$\bar{x} \pm G m$	$\bar{x} \pm G m$			$\bar{x} \pm G m$	$\bar{x} \pm G m$		
Substratverbrauch spontan schlagender Herzvorhöfe (0,5-1g Belastung)	<u>0,619</u> $\pm 0,028$ n = 7	<u>0,322</u> $\pm 0,033$ n = 8	-48 %	<0,001	<u>0,804</u> $\pm 0,236$ n = 9	<u>0,910</u> $\pm 0,073$ n = 5	+20 %	< 0,4
Substratverbrauch nach Kalium- Stillstand	<u>0,258</u> $\pm 0,017$ n = 7	<u>0,152</u> $\pm 0,018$ n = 5	-41 %	<0,025	<u>0,345</u> $\pm 0,036$ n = 8	<u>0,416</u> $\pm 0,056$ n = 4	+20 %	< 0,15
Basisstoffwechsel in % des Gesamtverbrauchs	45 %	47 %	+ 4 %	-	43 %	46 %	+ 7 %	-
Frequenz/Min.	129 ± 53	138 ± 28	+ 7 %	<0,1	110 ± 76	100 ± 66	- 9 %	< 0,2

Abb. 17

Leistung und Substratverbrauch spontan schlagender Herzvorhöfe.



gefunden, bei 15 mM im Mittel nur 5 %, optimal 18 %. Für Hexanoat liegen die Werte entsprechend dem größeren Verbrauch und dem größeren ATP-Gewinn bei gleicher Herzleistung wesentlich niedriger und erreichen maximal Werte von 8 % und im Mittel von 1 - 2 % (Tab. 2 - 6).

Um festzustellen, ob eine Änderung der Federkonstanten bei gleicher Belastung sich auf die geleistete Arbeit und den Stoffwechsel auswirkt, wurden vier Versuche mit ^{14}C -u-Glukose durchgeführt, bei denen jeweils an drei verschiedenen Punkten der Blattfeder (innen, mitte, außen) Arbeit und Decarboxylierungsrate verglichen wurden.

		Federkonstante			$\frac{\Delta P}{\Delta S}$ $\frac{\text{mg}}{\text{mm}}$	ΔE %	ΔG %
	Nr.	10549	1429	400			
Arbeit omg/h bei 1 g Belastung	M 10	44	216	636	+1138	0	
	M 12	16	80	87	+ 449	0	
	M 13	26	222	361	+1284	0	
	M 14	27	126	248	+ 835	+13	
		70	127	194			
		Federlänge in mm					

Die Leistung nahm in allen Versuchen von innen nach außen mit abnehmender Federkonstante und zunehmender Auslenkung der Feder zu, während die Decarboxylierungsrate sich nicht signifikant änderte. Dies ließ daran denken, daß die Spannung für die Herzleistung von Bedeutung sein könnte, doch zeigte sich am stillgestellten H.V., daß Erhöhung der Spannung von 1 - 3 g keine Änderung der Decarboxylierungsrate hervorrief.

Entsprechend der optimalen Herzleistung bei einer Federkonstanten 400, bei der noch keine Eigenschwingungen der

Feder störend in den Kontraktionsablauf einwirkten, wurden alle Versuche an diesem Federpunkt durchgeführt. Der Nutzeffekt ist daher auch von der Federkonstanten und der Auslenkung der Feder abhängig.

F) Beeinflussung der Decarboxylierungsrate durch Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag (Abb. 19, 21, 29) :

Wie bereits in der Arbeit von Peter für Glukose gezeigt wurde, führt die Zunahme der Belastung des H.V. entsprechend dem Starling'schen Gesetz zu einer Erhöhung der Herzleistung, während die Decarboxylierungsrate wesentlich weniger anstieg, so daß der Nutzeffekt anstieg. Auch in unseren Versuchen zeigt sich, daß die Decarboxylierungsrate sowohl von Glukose, als auch von Hexanoat wesentlich weniger anstieg, als der Leistungszuwachs. Der Nutzeffekt erhöhte sich beträchtlich. Belastet man über 1,5 - 2,0 g, so geht die Herzleistung zurück (Tab. 9, (Abb. 19, 21, 29), ohne daß der Verbrauch absinkt. Daher sinkt dann der Nutzeffekt ab.

G) Beeinflussung der Decarboxylierungsrate durch Erhöhung der Herzleistung nach Steigerung der Frequenz :

1.) Verhalten der Glukosedecarboxylierung (Abb.20-23, Tab.2,3):

Frequenzerhöhung nach Adrenalin, Noradrenalin oder Histamin führte bei normaler Belastung immer neben gleichzeitiger Erhöhung der Kontraktionsamplitude zu starker Erhöhung der Decarboxylierungsrate (Abb. 20). Bei elektrischer Reizung kommt es bei zunehmender Frequenz zuerst zu positiv inotroper, dann zu negativ inotroper Wirkung, wobei die Decarboxylierungsrate in Abhängigkeit von der Frequenz anstieg.

Um eine verstärkte Kontraktionsarbeit nach Adrenalin zu verhindern, wurde die Belastung gesteigert (Abb. 21) und erst am überlasteten H.V. im absteigenden Schenkel des Starling'schen Diagrammes die Frequenz über einen Zeitraum von 30 min durch mehrfache Zugabe von Adrenalin erhöht. Der Versuch zeigt sehr deutlich das unterschiedliche Verhalten des Substratumsatzes bei zunehmender Leistung der Kontraktionsarbeit

Abb. 19

Leistung und Substratverbrauch bei zunehmender Belastung.
 Wirkung von STROPHANTHIN und ADRENALIN
 am überlasteten Herzvorhofpräparat

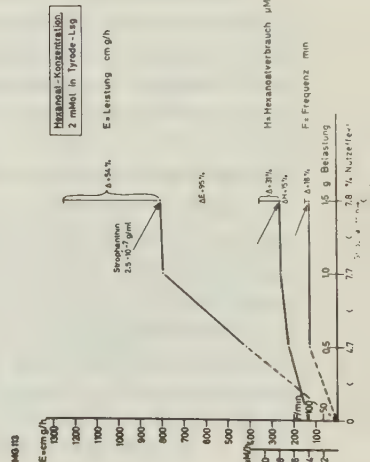
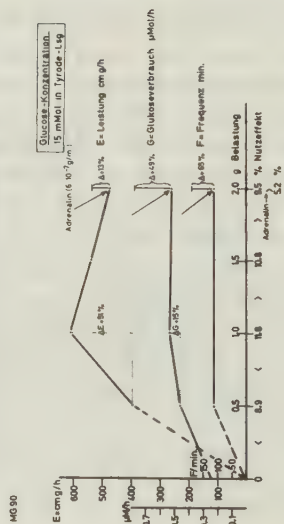
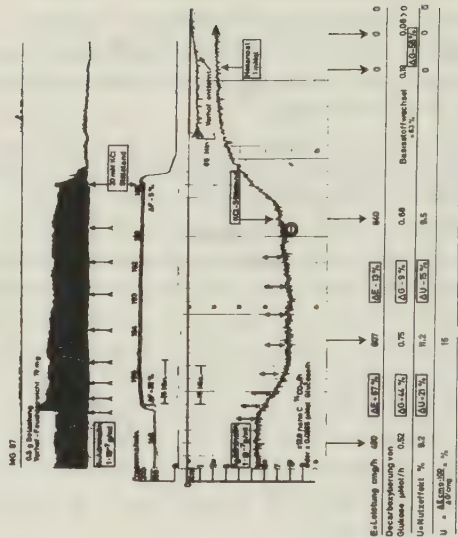


Abb. 20

Einwirkung von ADRENALIN
 auf Leistung und Glucose-Decarboxylierung.



5 ml Tyrode (pH 7.3) mit 10^{-4} M Glucose (spez. Akt. 1.47 C15 μ mol/h)
 85% O₂/5% CO₂, 45 ml/min, Temp. 30°C, Zirkulation 10 ml/min

als Folge der Spannungszunahme gegenüber der Leistungssteigerung durch Frequenzanstieg. Während die Erhöhung der Herzleistung durch Steigerung der Spannung von 0,5 auf 1,0 g 51 % betrug, steigt der Glukoseumsatz hierbei nur um 15 % an. Die anschließende Frequenzerhöhung durch Adrenalin von 65 % führte wegen Verhinderung der positiv inotropen Wirkung nur zu einer tatsächlichen Leistungssteigerung von 13 %. Trotz - dem stieg der Glukoseumsatz um 49 % an. Der Nutzeffekt sank daher ab. Trotz weiterem Abfall der Herzleistung als Folge der Ermüdung, sank bei gleichbleibender Frequenz der Glukoseverbrauch nicht ab. Entlastung der Spannung mit folgender Steigerung der Herzleistung änderte den Glukoseverbrauch nicht. Erst Stillstand durch Kalium führte den Umsatz auf 58 % der Ausgangshöhe zurück. ~~Zwei~~ Versuche mit elektrischer Reizung verliefen analog, doch hat man den Eindruck, daß bei elektrischer Reizung der Glukoseumsatz höher liegt als bei Spontanrhythmik.

Am normalbelasteten Herzen führt die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin nur zu einer geringen und unwesentlichen weiteren Steigerung der Decarboxylierungsrate. Vergleicht man den Prozentsatz der Zunahme der Leistung mit dem Prozentsatz der Zunahme des Glukoseverbrauchs (Abb. 22), so ergibt sich keine lineare Beziehung, während die Beziehung zu der Frequenz linear ist. Es hängt offenbar von der Zahl der Kontraktionszyklen ab, inwieweit die Decarboxylierungsrate beschleunigt wird und nicht von der tatsächlich geleisteten Arbeit.

Ein weiterer Faktor, der die Aufnahme beeinflusst, ist die Außenkonzentration von Glukose. Bei einer geringen Außenkonzentration von 3 mM, bei welcher die Decarboxylierungsrate nur 30 % des Sättigungswertes beträgt, ist die Zunahme wesentlich geringer als bei 15 mM (Tab. 3). Hier entsprach 50 % Frequenzsteigerung 65 % Steigerung des Substratverbrauchs. Bei 3 mM im Mittel nur 10 - 20 %. Der tatsächliche Nutzeffekt hängt daher in erster Linie von der geleisteten Kontraktionsarbeit pro Schlag ab. Bleibt diese während der Frequenzsteigerung gleich, so sinkt der Nutzeffekt zwangsläufig mit der

Frequenzzunahme bei hohen Glukosekonzentrationen ab. Bei gleichzeitiger stark positiv inotroper Wirkung steigt er an, ebenso bei niedriger Glukosekonzentration.

Daß eine Frequenzsteigerung ohne Arbeitsleistung bereits eine Erhöhung des Substratverbrauchs bedingt, zeigten Versuche am stillgestellten H.V.. Hier führte Adrenalin zunächst zu keiner Stoffwechselwirkung (Abb. 23). Erst wenn man den Kaliumstillstand durch hohe Adrenalingaben durchbrach, und der Vorhof fibrilläre Zuckungen zeigte, die keine meßbare Arbeit bewirkten, kam es sofort zu einer Erhöhung der Decarboxylierungsrate, die durch Erhöhung der Kaliumkonzentration wieder unter das Niveau der fibrillären Zuckungen gesenkt werden konnte (Abb. 23).

Durch Zusatz von nicht markiertem Hexanoat (0,5 - 1,0 mM) kann die adrenalinbedingte Steigerung des Glukoseumsatzes unterdrückt werden, wie bereits früher gezeigt (Siess und Peter). Je nach Konzentration kann der Glukoseumsatz unter den Ausgangswert gesenkt werden, ähnlich wie es bei Strophanthin beobachtet wurde. Eine Decarboxylierungsrate von Glukose in Höhe von 50 % des Umsatzes bleibt aber immer bestehen.

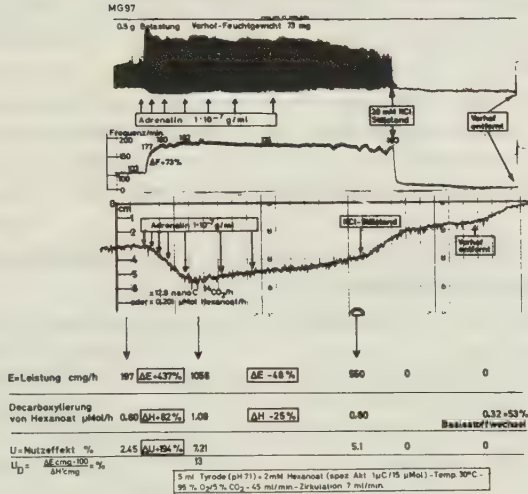
2.) Verhalten der Hexanoatdecarboxylierung (Abb. 22, 24-26, Tab.4)

Ganz analog wie bei Glukose steigert Adrenalin auch den Verbrauch von Hexanoat in Abhängigkeit von der Frequenz und nicht von der tatsächlichen Arbeit (Abb. 22, Tab. 4). Ist Hexanoat einziges Substrat, so geht die anfängliche Steigerung des Verbrauchs nach etwa 15 Minuten langsam zurück, wobei die Frequenz trotz weiterer Adrenalingaben absank (Abb. 25). Wird vor den Adrenalinzugaben Glukose zugesetzt (Abb. 26), so erfolgt über eine Frequenzsteigerung mit leicht positiv inotroper Wirkung schon eine leichte Erhöhung der Hexanoatdecarboxylierungsrate. Adrenalin steigert nun als Folge der Frequenzsteigerung den Hexanoatverbrauch weiter, ohne daß ein Absinken während einer Zeitdauer von 1/2 Stunde beobachtet wurde.

Während bei einer Sättigungskonzentration von 2 mM Hexanoat - ähnlich wie bei Glukose - die Decarboxylierungsrate

Einwirkung von ADRENALIN auf Leistung und Hexanoat-Decarboxylierung.

Abb. 25



Wirkung von ADRENALIN auf Leistung und Hexanoat-Decarboxylierung.

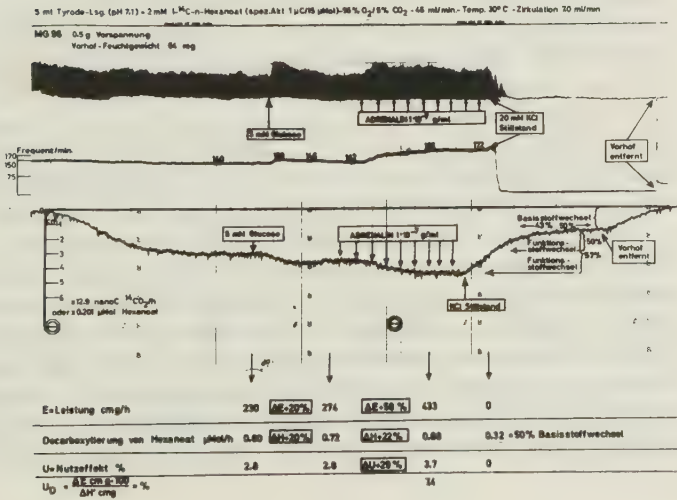


Abb. 26

von Hexanoat nach einer Frequenzerhöhung von 50 % um 65 % zunimmt, ist bei einer Konzentration von 0,6 mM, die noch 78 % der Sättigungskonzentration entspricht, die Zunahme bereits auf 20 % gesunken (Tab. 3).

Für das Verhalten des Nutzeffekts gelten genau die gleichen Beziehungen wie bei Glukose. Am stillgestellten Herz - vorhof hat Adrenalin - wie bei Glukose - keine Wirkung auf die Hexanoatdecarboxylierungsrate (Abb. 24).

H) Beeinflussung der Herzleistung und der Decarboxylierungsrate durch g-Strophanthin :

1.) Wirkung von Strophanthin auf die Herzleistung :

(Tab. 9, Abb. 27-31, 33)

g-Strophanthin führte am isolierten Meerschweinchen - herzvorhof in Konzentrationen von 2,5 - 5,0 $\cdot 10^{-7}$ g/ml zu einer positiv inotropen Wirkung, die ihr Maximum etwa nach 30 Minuten erreicht und im Verlauf von 1 - 2 Stunden langsam abnimmt. Die Veränderung der Herzfrequenz war nicht einheitlich. Während in einem großen Teil der Versuche die Frequenz gleich blieb, sank sie in wenigen Fällen deutlich ab (Abb. 28). Hierbei lag die Ausgangsfrequenz meist unter der Normal - frequenz von 100 - 110/min. In einem größeren Teil der Versuche blieb die Frequenz etwa 30 - 45 Minuten bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums konstant. Dann setzte plötzlich ein Frequenzanstieg unter Abnahme der Amplitude ein. Stärkere Frequenzbeschleunigung führte nach etwa 30 - 60 Minuten zum Herzstillstand. Wir betrachten daher die Frequenzbeschleunigung als erstes Zeichen einer toxischen Wirkung. In zahlreichen Versuchen lag die Frequenzzunahme im Bereich von 5 - 20 % und verlief allmählich und konform mit der Zunahme der Kontraktionsamplitude. Die Frequenz blieb dann nach Erreichen der maximalen Kontraktionsamplitude konstant. Am stark überlasteten Präparat (2 g) führten nicht toxische Konzentrationen von Strophanthin nach Erreichen des Kontraktionsmaximums nach etwa 30 Minuten zu Erschöpfung und diastolischem Stillstand. Erhöhung der Belastung auf dem Maximum der positiv inotropen Strophanthinwirkung hatte denselben Effekt.

Die prozentuale Steigerung der Kontraktionsarbeit ist besonders ausgeprägt, wenn die H.V. durch Belastung mit 1 bzw. 1,5 g auf ihr Leistungsoptimum eingestellt worden waren. Der Leistungszuwachs beträgt hier 50 - 100 % (Abb. 29, Tab. 9). Aber auch bei 0,5 g Belastung wurden Steigerungen der Herzleistung bis zum Dreifachen des Ausgangswertes festgestellt, wenn die Ausgangsleistung niedrig war. Normalerweise führte aber Strophanthin bei geringer Belastung nur zu geringer Leistungszunahme.

Um festzustellen, wie sich Kontraktions- und Erschlaffungszeit, sowie die Anstiegsgeschwindigkeit der Kontraktion bei zunehmender Belastung und nach Strophanthinwirkung verhalten, wurde ein besonderer Versuch durchgeführt, wobei diese Größen bei 10 cm/sek Laufzeit des Schreibers registriert und gemessen wurden. Die Erschlaffungszeit wurde durch Schnittpunkt der Tangente der ersten Erschlaffungsphase mit der Grundlinie (Diastole) ermittelt. (Tab 9)

Mit zunehmender Belastung und bis zum Maximum des Starlingschen Diagramms sank die Anstiegsgeschwindigkeit linear ab, dagegen verkürzte sich zuerst die Erschlaffungsphase, später wurde sie wieder länger. Die Strophanthinwirkung geht mit einer Verkürzung der Kontraktionszeit bei gleichzeitiger starker Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit einher. Die Erschlaffungsphase ist unverändert.

2.) Wirkung von Strophanthin auf die Glukose-

decarboxylierung (Abb. 23, 27, 28, 33, Tab. 5, 7)
(Werte für Abb. 28 z. T. aus der Arbeit Peter)

Am stillgestellten H.V. steigern Konzentrationen von 2,5 - 5,0 $\cdot 10^{-7}$ g/ml Strophanthin den Glukoseumsatz deutlich (Abb. 23). Die Steigerung betrug im Mittel aus fünf Versuchen bei 2,5 $\cdot 10^{-7}$ g/ml Strophanthin 5 %, bei 5,0 $\cdot 10^{-7}$ g/ml 14 %. Die Wirkung beginnt kurze Zeit nach Zugabe und erreicht nach 30 Minuten das neue Gleichgewicht. Eine Durchbrechung des Kaliumstillstandes durch Strophanthin wurde im Gegensatz zu Adrenalin nie beobachtet.

Wirkung von STROPHANTHIN ($2.5 \cdot 10^{-7}$ g/ml) auf Leistung und
Decarboxylierung von Glucose (15 mM in Tyrode)
am isolierten Meerschweinchenherzvorhof
(16 Tage Reserpinvorbehandlung 4 mg/kg i.p.)

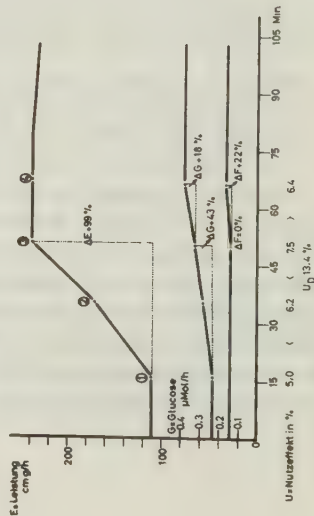
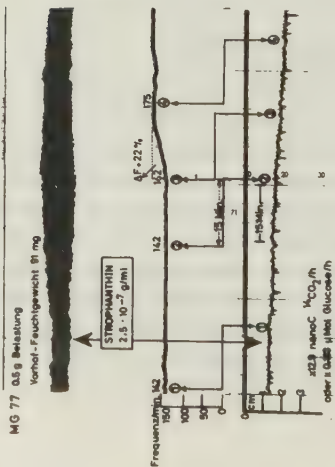


Abb. 27

Wirkung von g-STROPHANTHIN.
($2.5 \cdot 5 \cdot 10^{-7}$ g/ml)

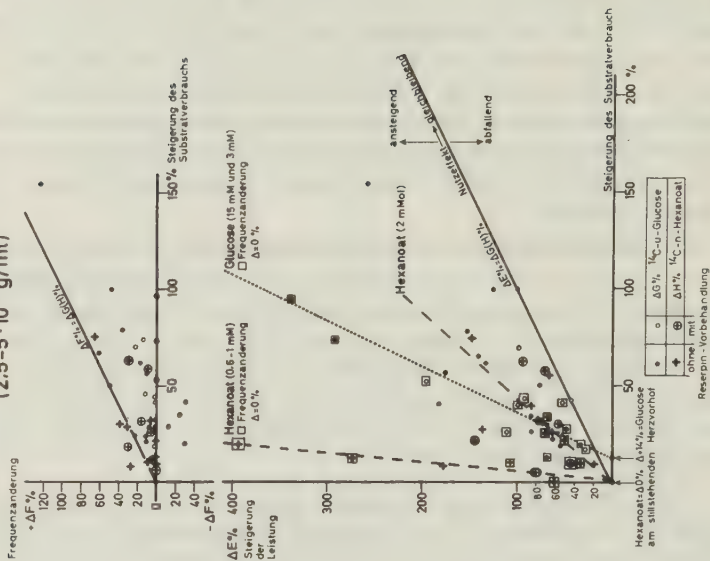


Abb. 28

Am spontanschlagenden H.V. nahm die Leistung in allen Fällen mehr zu als der Substratverbrauch (Abb. 27, 28, 33). Der Nutzeffekt der verbrauchten Glukose stieg infolgedessen an. Noch klarer zeigte sich die Beziehung zwischen Zunahme der Herzleistung und Substratverbrauch, wenn man Vorhöfe, bei denen unter Strophanthin keine stärkere Änderung der Frequenz eintrat ($\pm 5\%$ der Ausgangsfrequenz) analysiert (Abb. 28). Es ergibt sich eine lineare Beziehung, wobei 100 % Leistungssteigerung 35 % Steigerung des Glukoseverbrauchs entsprechen. Dieser Wert liegt etwas höher als die Werte, die wir bei Leistungssteigerung durch Belastungszunahme sahen. Durch Frequenzverlangsamung werden die Werte oberhalb dieser Geraden, durch Frequenzbeschleunigung unterhalb verschoben (Abb. 28).

Von Bedeutung ist, daß auch bei niedriger Glukosekonzentration (3 mM), bei welcher der normale Glukoseverbrauch etwa 25 % des Maximalwertes beträgt, die Verbrauchssteigerung nach Strophanthin in der gleichen Größenordnung liegt, wie die bei 15 mM Glukoseaußenkonzentration (Tab. 5, Abb. 28). Da auch die Ausgangsleistung und die Leistungszunahme gegenüber den Werten bei hoher Glukosekonzentration nicht verschieden sind, ergeben sich sehr hohe Nutzeffekte von 35 - 26 %, die unter Strophanthin bis auf 37 % steigern können (Tab. 5).

Frequenzbeschleunigung führt in jedem Falle zur Herabsetzung des Nutzeffekts unter die vorher erreichte Höhe (Tab. 5 : G 117, G 118, Abb. 27).

3.) Wirkung von Strophanthin auf die Hexanoatdecarboxylierung (Abb. 24, 28 - 31, Tab. 6, 8) :

Im Unterschied zur Glukose wird am stillgestellten H.V. der Hexanoatverbrauch auch durch hohe toxische Strophanthinkonzentrationen (10^{-6} g/ml) nicht beeinflusst (Abb. 24). Die Decarboxylierungsrate bleibt auch nach einer Stunde unverändert.

Am spontanschlagenden H.V. ergibt sich bei einer Konzentration von 2 mM Hexanoat (Abb. 29) in der Nährlösung unter Strophanthin analog zur Glukose eine Verbrauchssteigerung,

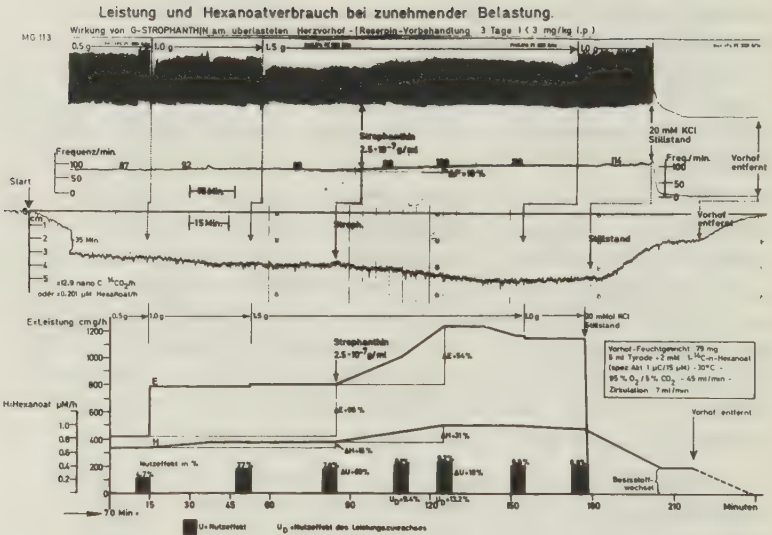


Abb. 29

welche im Mittel mit 43 % bei 100 % Leistungssteigerung nicht signifikant verschieden ist. In Versuch MG 113 (Abb. 29) folgt einer Spannungssteigerung ein Leistungszuwachs von 95 %, der von einer Verbrauchssteigerung von nur 15 % begleitet wird. Strophanthin steigert die Leistung weiter um 54 %, während die Decarboxylierungsrate von Hexanoat nur um 31 % ansteigt.

Die Frequenzänderung beeinflusst auch hier die Höhe des Nutzeffekts analog wie bei Glukose (Abb. 28).

Ein Unterschied gegenüber Glukose als Substrat zeigt sich nur bei niedrigen Hexanoataukenkonzentrationen (0,6 - 1,0 mm) (Abb. 28, 29, 30, Tab. 6, 8). Hier war die Verbrauchssteigerung signifikant geringer und betrug im Mittel bei 100 % Erhöhung der Leistung nur 8 % (Abb. 28). Leistungs- und Verbrauchssteigerung zeigen lineare Beziehungen. Die Versuche wurden ohne Glukosezusatz durchgeführt, um zu vermeiden, daß wesentliche Teile des Energiebedarfs durch Verbrennung von Glukose gedeckt wurden. Inwieweit hier endogene Glykogenvorräte als Energiereserven herangezogen werden, kann bei dieser Versuchsanordnung nicht entschieden werden.

4.) Strophanthinwirkung nach Reserpinvorbehandlung der Tiere (Abb. 17, 18, 27 - 29, Tab. 7, 8) :

Von Tanz und Mitarbeitern wurde vermutet, daß die positiv inotrope Wirkung von Strophanthin im Zusammenhang mit dem Katecholamingehalt des Herzmuskels steht, da nach Reserpinvorbehandlung der Tiere eine deutliche Verringerung des Strophanthineffektes am Papillarmuskel und am Langendorff-Herzpräparat festzustellen war. Wir behandelten zur Klärung dieser Frage 13 Tiere 3 - 6 Tage mit aufsteigenden Mengen von Reserpin (1 - 3 mg/kg i.p.). Die Meerschweinchen waren zum Zeitpunkt der Tötung schwer krank. Sie zeigten verklebte Augen, gesträubtes Fell, Zittern und Gewichtsabnahme. Herzvorhöfe dieser Tiere zeigten kein Nachlassen der Kontraktionskraft (Abb. 27 - 29). Eine Frequenzänderung konnte entsprechend anderen Beobachtern (Fawaz, Tanz et al., Maxwell et al., Roberts et al.), ebenfalls nicht beobachtet werden (Abb. 17).

Dagegen zeigte sich sehr deutlich die bereits oben erwähnte Herabsetzung des Glukoseverbrauchs (Abb. 17, 18), während der Hexanoatverbrauch nicht verändert war (Abb. 17, 18). Im Unterschied zu Tanz konnten wir aber keinen verringerten Leistungsanstieg nach Gabe von Strophanthin feststellen (Tab. 7, 8, Abb. 27 - 29). Positiv inotrope Wirkung und Steigerung des Substratumsatzes entsprachen den Kontrollen. Auch die Frequenzbeschleunigung unter Strophanthin, von der wir anfangs angenommen hatten, daß sie auf einer Katechol - aminfreisetzung beruhe, trat in gleicher Weise auf wie bei unbehandelten Tieren (Abb. 27, 28).

I) Kombinierte Wirkung von Strophanthin und Adrenalin (Abb. 32) :

Gibt man auf dem Maximum der positiv inotropen Wirkung nach nicht toxischen Dosen von Strophanthin Pharmaka, welche die Herzfrequenz beschleunigen, wie Adrenalin, Noradrenalin oder Histamin in Konzentrationen von 10^{-7} g/ml oder erhöht die Frequenz durch elektrische Reizung, so wird die positiv inotrope Wirkung abgeschwächt und in Abhängigkeit von der Frequenzbeschleunigung kommt es nach 15 - 30 Minuten zum Herzstillstand, der je nach Belastung des Herzens in verschiedener Kontrakturhöhe gehalten wird. Hexanoat- und Glukoseverbrauch sinken dabei ab. Solange kleine Zuckungen, die sich nicht als Kontraktionen auswirken, vorhanden sind, ist der Verbrauch aber immer noch höher als beim Kalium - stillstand.

Gibt man umgekehrt auf dem Maximum der Adrenalinwirkung nicht toxische Dosen von Strophanthin ($2,5 \cdot 10^{-7}$ g/ml) zur Nährlösung (Abb. 32), so wird ohne weitere Steigerung der Kontraktionsamplituden die Frequenz kurzzeitig stark erhöht. Im Verlauf von 40 Minuten kommt es dann zu zunehmender Erschöpfung. Auf weitere Strophanthingaben tritt eine toxische Kontraktur ein. Die Decarboxylierung von Glukose steigt trotz Frequenzerhöhung nicht weiter an, sinkt aber erst ab, wenn der Herzstillstand fast erreicht ist. Die Senkung des Umsatzes ist damit Folge und nicht Ursache der negativ inotropen Wirkung. Auf dem Gipfel der Kontraktur waren noch

Einwirkung von ADRENALIN und STROPHANTHIN auf Leistung und Glucose-decarboxylierung.

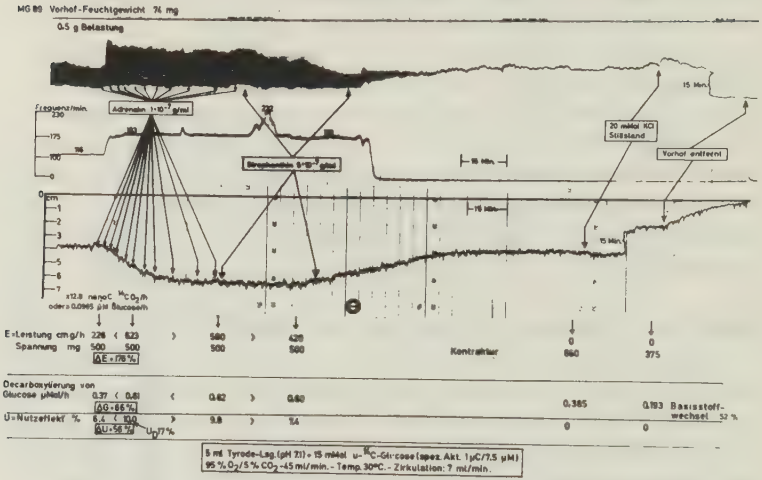


Abb. 32

Wirkung von STROPHANTHIN und TRIJODTHYRONIN auf Leistung und Glucose-Decarboxylierung.

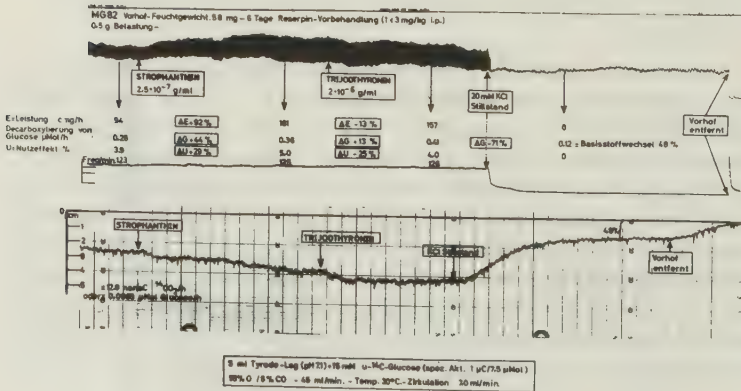


Abb. 33

rhythmische Erregungen des H.V. nachzuweisen, welche nach Zusatz von 20 mM KCl aufhörten. Unter Lösung der Kontraktur sank der Glukoseverbrauch zum Ruheumsatz ab.

J) Wirkung von Trijodthyronin und Thyroxin auf die Decarboxylierung von Glukose und Hexanoat (Abb. 23, 33) :

Trijodthyronin und Thyroxin in Konzentrationen von $5 \cdot 10^{-7}$ bis $2 \cdot 10^{-6}$ g/ml steigern zunehmend am spontan - schlagenden H.V. die Decarboxylierung von Glukose - nicht dagegen die von Hexanoat - um 5 bis 20 %. Am stillgestellten H.V. läßt sich diese Wirkung nicht nachweisen. Dagegen erhöhen beide Hormone die strophanthin - bedingte Erhöhung der Glukosedecarboxylierung am ruhenden (Abb. 23) und am schlagenden H.V. (Abb. 33), während Hexanoat uneinflusst blieb.

Die steigende Wirkung von Thyroxin auf die Glukose - decarboxylierung wird durch Hexanoat unterdrückt.

IV.) Diskussion :

Aus den Versuchsergebnissen ergibt sich, daß Energie - bildung und Energieverbrauch im Herzvorhof gesetzmäßige Beziehungen aufweisen.

Bei optimaler Sauerstoffsättigung und konstanter Temperatur ist der Substratumsatz von Glukose wie auch der von der Fettsäure Hexanoat von folgenden Faktoren abhängig :

- 1.) Faktoren, welche die Energiebildung direkt beeinflussen :
 - a) Konzentration der Substrate in der Nährlösung.
 - b) Substratkonkurrenz.
 - c) Direkte Einflüsse am stillgestellten Herzen durch Pharmaka oder durch Vorbehandlung der Tiere.
(Fütterungsabhängigkeit, Katecholamingehalt).
- 2.) Faktoren, welche indirekt über die Energieabgabe die Energiebildung beeinflussen :
 - a) Basis- und Funktionsstoffwechsel.
 - b) Leistungssteigerung durch Erhöhung der Frequenz.

- c) Leistungssteigerung durch Erhöhung der Kontraktions - arbeit pro Schlag.
- d) Kombinierte Wirkung von Adrenalin und Strophanthin.

1a) Konzentration der Substrate in der Nährlösung :

Bei optimaler Sauerstoffversorgung steigt der Substrat - umsatz sowohl von Glukose, als auch von Hexanoat mit der Außenkonzentration beträchtlich an. Interessanterweise folgen dabei die Umsatzsteigerungen einer Michaelis-Menten - Kinetik, wobei für Glukose die Konstante 10 mM, für Hexanoat nur 0,4 mM beträgt, während der Maximalumsatz für beide Substanzen mit 1,1 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$ am schlagenden Herzen gleichbleibt. Es ist dabei zu bedenken, daß die Michaelis-Menten - Kon - stante infolge des Diffusionsverhältnisses eines 500 μ dicken H.V. nicht die wahre Enzymkinetik wiedergeben kann, da hier noch die Diffusionsgesetze mit in die Gleichung eingehen. Die Kon - stante wird sicher dadurch verschoben, daß die Substratkonzentration im Inneren der Herzvorhofwand infolge des Verbrauchs in den äußeren Schichten von der äußeren nach der inneren Schicht einen Gradienten aufweist. Es ist nun interessant, daß am durchströmten Rattenherzen, wo der Diffusionsweg über die Kapillaren kleiner ist, von Morgan und Mitarbeitern für die Glukoseaufnahme eine ganz ähnliche Kinetik gefunden wurde, wo - bei die K_m 6,5 mM betrug, ein Wert, der dem unsrigen sehr nahe kommt. Der geringe Unterschied zu unseren Werten kann durch den geringeren Diffusionsweg für Sauerstoff und Substrat auf dem Kapillarweg erklärt werden.

Die maximale Geschwindigkeit der Decarboxylierungsrate am schlagenden H.V. ist für beide Substrate gleich. Der Sauerstoffverbrauch von Hexanoat verhält sich zu dem der Glukose wie 8 : 6. Dies würde bedeuten, daß bei vergleichbaren Konzentrationen gemessen unter Hexanoat 33 % mehr Sauerstoff verbraucht würden, als bei Glukose als Substrat. Am ruhenden H.V. ist allerdings $V_{\max}$ für Hexanoat genau um diesen Prozent - satz geringer, doch kann dies im Bereich der Meßgenauigkeit liegen.

Auffallend ist weiterhin, daß die normale Herzleistung zwischen den Konzentrationen von 3 - 15 mM Glukose und 0,2 bis 2,0 mM Hexanoat trotz der beträchtlichen Steigerung der

Decarboxylierungsgeschwindigkeit nicht zunimmt, im Gegenteil als Folge der Ermüdung bei längeren Versuchen eher leicht abnehmen kann. Bei Hexanoat tritt als Folge der Eigenwirkung bei 4 mM eine leicht negativ inotrope Wirkung auf, welche sich auch in der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ausdrückt. Damit muß wohl für Glukose wie für Hexanoat mit einem Luxusverbrauch gerechnet werden. Dies drückt sich auch im berechneten Nutzeffekt sehr deutlich aus. Während bei Glukosekonzentrationen, die etwa mit 5 mM denen im normalen Blutspiegel entsprechen, unter optimalen Bedingungen Nutzeffekte von etwa 30 % gesehen werden, wie sie aus der Herzphysiologie am lebenden Tier und am Mensch bekannt sind (Bing), ist der Nutzeffekt bei hoher Außenkonzentration (15 mM) wesentlich niedriger. Er beträgt im Mittel 5 %, maximal 18 %. Mit Hexanoat arbeitende H.V. zeigen keine höhere Leistung als mit Glukose. Sowohl hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs, wie auch des Nutzeffekts an gewonnenem ATP, ist daher die Verbrennung freier Fettsäuren zunächst unökonomischer. Hexanoat kann nicht auf die Dauer als einziges Substrat verbrannt werden. Es benötigt eine intakte Glykolyse.

Es erscheint auffällig, daß der Konzentrationsbereich von Hexanoat, in dem der Decarboxylierungsanstieg beobachtet wurde, dem normalen Schwankungsbereich der Konzentrationen freier Fettsäuren im Serum in mÄquivalenten entspricht.

1b) Substratkonkurrenz :

Sowohl für Glukose, als auch für die freien Fettsäuren im Serum muß auf Grund der gefundenen Michaelis-Menten - Konstanten angenommen werden, daß Verschiebungen der Substratkonzentrationen im Serum automatisch zu einer Änderung des Stoffumsatzes und damit des Sauerstoffverbrauchs führen. Da der Glukosespiegel relativ konstant ist, während die freien Fettsäuren großen Schwankungen unterworfen sind, ist nun hier die gegenseitige Beeinflussung besonders aufschlußreich.

Über den Verbrauch von Hexanoat und seine Konkurrenz mit Glukose liegen bisher noch keine Untersuchungen vor.

Shipp, Opie und Mitarbeiter fanden am isolierten, perfundierten Rattenherz, daß freie Fettsäuren in Konzentrationen von 0,4 mM die Glukoseaufnahme bei 5 mM Glukosekonzentration und die

Bildung von $^{14}\text{CO}_2$ beträchtlich hemmen, während umgekehrt Glukose die Verbrennung freier Fettsäuren beträchtlich erhöht. Paul, Issekutz und Miller fanden an Hunden ebenfalls eine umgekehrte Relation zwischen Plasmaspiegel an freien Fettsäuren und dem Umsatz von Glukose, gemessen an der Bildung von CO_2 aus der Glukose.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Hexanoat als Repräsentant für das Verhalten freier Fettsäuren verwendet werden kann, da prinzipiell der gleiche Einfluß auf den Glukoseumsatz, wie ihn die genannten Autoren mit der physiologischen Zusammensetzung freier Fettsäuren fanden, besteht. Bereits in den Versuchen von Siess (1967) und Peter fiel die gesetzmäßige Beziehung zwischen Hexanoataußenkonzentration und Hemmung der Glukosedecarboxylierung auf. Die Konzentration, welche die Glukosedecarboxylierungsrate zunehmend hemmt (0,1 - 1,0 mM), entspricht nun genau der, welche umgekehrt selbst eine Steigerung der Hexanoatdecarboxylierung herbeiführt. Trägt man die Befunde entsprechend der Gleichung für kompetitive Inhibitoren (Koblet, Physikalische Begriffe der klinischen Biochemie) auf, so ergibt sich eindeutig, daß Hexanoat die Glukosedecarboxylierung kompetitiv hemmt (Abb. 12). Umgekehrt hat Glukose in Konzentrationen bis 15 mM am stillgestellten Herzen bei 2 mM Hexanoataußenkonzentration keinen Effekt auf die Hexanoatdecarboxylierung. Am schlagenden H.V. wird dagegen durch Frequenzsteigerung nach Glukosezusatz die Hexanoatdecarboxylierung erhöht. Daß die Glykolyse für die Frequenz von Bedeutung ist, zeigt auch die Verlangsamung der Aktionsrate bei Hexanoat als Substrat (Abb. 17).

Die Frage ist nun, ob Hexanoat den Eintritt von Glukose in die Zelle hemmt oder erst im Stoffwechsel mit Metaboliten des Glukoseabbaus konkurriert.

Die verschiedenen Michaelis-Menten - Konstanten für Glukose und Hexanoat lassen bereits auf verschiedene Eintrittsmechanismen in die Zelle schließen, da nicht anzunehmen ist, daß die Diffusionskonstante für Glukose und Hexanoat wesentlich verschieden ist. Randle und Morgan nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen

an, daß bis zu einer Außenkonzentration von 15 mM Glukose der Durchtritt durch die Zellmembran der limitierende Faktor darstellt und erst bei höheren Außenkonzentrationen die Hexokinase-reaktion in der Zelle den limitierenden Schritt darstellt. Dies erscheint schon deswegen einleuchtend, weil die Michaelis-Menten-Konstante für die Hexokinase-reaktion nach Sols und Cramer nur $8 \cdot 10^{-6}$ M ist. Dies bedeutet, daß die Herzmuskelzellmembran eine Barriere für Glukose darstellt und diese nur in begrenztem Umfang durchläßt. Über die Natur dieses Carriermechanismus für Glukose (Randle und Morgan, Wilbrandt) ist noch wenig bekannt. Zweifellos wird die Membran für Glukose nach Hypoxie und die Atmungskette entkoppelnden Prozessen, möglicherweise auch während des Kontraktionszyklus, durchlässiger. Die Michaelis-Menten-Konstante für Hexanoat liegt nun in unseren Versuchen wesentlich niedriger als für Glukose. Wir wissen nicht, in welcher Form Hexanoat durch die Zellmembran durchdringt. Wenn nur die nicht dissoziierte Säure durch die lipidhaltige Membran diffundiert, wäre die diffusible Konzentration bei einem pH von 7.1 nur 0,5 % der Michaelis-Konstanten und würde damit den Werten der Enzym-kinetik in der Zelle nahe kommen.

Diese Verschiedenheit der Konstanten von Hexanoat und Glukose spricht dafür, daß der Eintrittsmechanismus von Hexanoat und Glukose verschieden ist. Hexanoat dringt leichter in die Muskelzelle ein und geht offenbar sofort in den Stoffwechsel ein, da der steady state wesentlich rascher erreicht ist.

Folgende Befunde sprechen ebenfalls für einen verschiedenen Durchtrittsmechanismus in die Zelle :

- 1.) Die alleinige Steigerung der Glukosedecarboxylierungsrate am stillgestellten Herzen durch Strophanthin und die Steigerung dieser Wirkung durch Thyroxin bzw. Trijodthyronin, während der Hexanoatdecarboxylierung unbeeinflusst bleibt.
- 2.) Strophanthin steigerte den Glukoseumsatz auch bei niedermolaren Außenkonzentrationen im selben Ausmaß am schlagenenden H.V. wie bei höhermolaren Konzentrationen, während unter niedermolaren Hexanoatkonzentrationen die Steigerung des Umsatzes von Hexanoat wesentlich geringer ist.

Wenn der Eintrittsmechanismus verschieden ist, muß angenommen werden, daß die kompetitive Wirkung erst im Stoffwechsel

erfolgt; wo, kann zunächst nur vermutet werden. Einmal besteht eine Möglichkeit der kompetitiven Hemmung am Coenzym A, zum anderen besteht nach den Untersuchungen von Williamson die Möglichkeit, daß durch Anhäufung von Metaboliten im Citrat - zyklus wie z. B. Citrat selbst die Phosphofruktokinaseaktivität im zellfreien System gehemmt wird (Williamson und Jones). Erhöhte Fettsäureverbrennung durch Erhöhung des Fettsäurespiegels konnte, wie Wittels, Bressler und Durham nachwiesen, zu einem höheren Citratgehalt im Herzen führen, was ebenfalls mit einer Senkung der Glukosedecarboxylierung verbunden war.

Dass Hexanoat die Glukosedecarboxylierung auch nach gesteigerter Herzleistung nach Adrenalin unterdrückt, haben bereits die Untersuchungen von Peter gezeigt, die wir in zahlreichen Versuchen bestätigen konnten. Hexanoat unterdrückt nun bereits in sehr niedrigen Konzentrationen (0,5 mM) die Steigerung der Glukosedecarboxylierung. Da bei diesen niedrigen Hexanoatkonzentrationen nach Strophanthin nur unwesentliche Steigerungen der Decarboxylierung von Hexanoat selbst beobachtet wurden, erscheint es möglich, daß Substratkombinationen von Hexanoat und Glukose möglich sind, bei denen trotz Leistungssteigerung keine Steigerung des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs zu beobachten ist. Daß die Herzmuskelzelle bevorzugt Hexanoat gegenüber Glukose verbrennt, geht aus den Versuchen klar hervor. Der Anteil der Verbrennung im Organismus ergibt sich bei konstantem Glukosespiegel im Blut aus dem schwankendem Gehalt der Fettsäuren, wobei immer eine Basisdecarboxylierung von Glukose bestehen bleibt. Die genaue Sauerstoffbilanz muß noch über die Ökonomie dieser Konkurrenz Aufschluß geben.

1c) Direkte Einflüsse am stillgestellten Herzen durch Vorbehandlung der Tiere (Fütterungsabhängigkeit, Katecholamingehalt) oder durch Pharmaka :

Welche Ursachen der verschiedene Decarboxylierungsumsatz des H.V. mit Trockenfutter und mit Mischfutter gefütterter Tiere hat, ist unklar. Eine Katecholaminverarmung ist unwahrscheinlich, nachdem Reserpinvorbehandlung der Tiere nur den Umsatz von Glukose, aber nicht den von Hexanoat, der bei trockenfütterernährten Tieren gerade besonders stark gesenkt war, beeinflusst und

Adrenalin selbst keine direkte Wirkung auf die Glukosede - carboxylierung am stillgestellten Herzen hat. Untersuchungen von Williamson haben gezeigt, daß bei hungernden Ratten die Glukoseaufnahme, wie auch die Laktataufnahme gesenkt war. Da unsere Tiere ebenfalls als Folge der Reserpinvergiftung stark an Gewicht abnahmen und exsiccierten, ist die Frage naheliegend, inwieweit Hunger eventuell zu einer Katecholaminverarmung am Herzen führt, oder ob in unseren Versuchen die Katecholamin - verarmung nicht die Ursache der Stoffwechseländerung ist.

Am stillgestellten Herzen lassen sich durch Pharmaka direkte Einflüsse auf die Energiebildung nachweisen :

Strophanthin zeigt hierbei ausschließlich eine Steigerung des Glukoseumsatzes, während die Hexanoatdecarboxylierung nicht beeinflußt wurde. Bereits Wollenberger hat mit ^{14}C -markierten Substraten, allerdings mit hohen Strophanthindosen eine Steigerung der Glukoseoxydation nachgewiesen. Jeanrenaud hat am isolierten Fettgewebe ebenfalls mit Strophanthin eine Steigerung der Glukoseoxydation zeigen können. Kien und Mitarbeiter fanden an Hunden nach Digoxin in Dosen, die keinen kardiovas - kulären Effekt hatten, eine Erhöhung des Glukoseumsatzes und glauben, daß Herzglykoside den Eintritt von Glukose in die Herz - muskelzelle beschleunigen. Dies erscheint auch nach unseren Befunden wahrscheinlich. Jedenfalls erscheint eine Aktivierung im Krebszyklus unwahrscheinlich, da im gleichen Fall auch der Umsatz von Hexanoat erhöht sein müßte. Eine etwaige Aktivierung in der Glykolysekette müßte gleichzeitig den Durchtritt der Glukose durch die Zellmembran beschleunigen.

Unklar ist die verstärkende Wirkung von Thyroxin und Tri - jodthyronin auf den Glukoseumsatz. Da auch hier kein Effekt auf die Hexanoatdecarboxylierung feststellbar war, könnte für diese Hormone in ähnlicher Weise eine verstärkende Wirkung auf den Glukosetransport angenommen werden. Randle und Morgan vermuten, daß Schilddrüsenhormone, auf Grund der Herabsetzung des Wir - kungsgrades der Atmungskettenphosphorylierung den Membrantrans - port und die Phosphorylierung von Glukose beschleunigten müßten. Doch liegen hier bisher keine Untersuchungen am isolierten Herz - präparat vor. In der Leber beschleunigen Schilddrüsenhormone den Glukoseverbrauch (Glock und Witehead 1956, Spiro und Ball 1958).

Am Ganztier wurde dagegen eine Verstärkung der Fettsäureverbrennung beobachtet (Wittels, Bressler und Durham). Als Ursache dafür wurde ein erhöhter Citratspiegel im Myokard angesehen. Da Thyroxin die freien Fettsäuren im Serum erhöht, sind hier die Ausgangsbedingungen anders als in unseren Versuchen. Warum Thyroxin am stillgestellten Herzen keinen sicheren Effekt hat, ist nicht ganz erklärlich. Möglicherweise ist hier die Aufnahme gehemmt. Dies würde erklären, daß erst bei gesteigerter Membrandurchlässigkeit durch Strophanthin am stillgestellten Herzen, eine weitere Verstärkung der Glukosedecarboxylierung beobachtet werden kann.

2a) Basis- und Funktionsstoffwechsel :

Während der Basisstoffwechsel von Hexanoat und Glukose pro 100 mg Vorhof berechnet, eine relativ geringe Streuung aufweist, zeigte der Funktionsstoffwechsel eine klare Abhängigkeit von der Leistung. Bei annähernd gleicher mittlerer Frequenz von etwa 100 - 130 Schlägen pro Minute, war die Streubreite der Leistung fast ausschließlich durch die Kontraktionsarbeit des Präparates, d. h. von der Präparation und der optimalen Befestigung in der Halterung abhängig. Wie aus Abb. 18 hervorgeht, zeigen Leistung und Decarboxylierungsgeschwindigkeit eine klare Beziehung, wobei die zunehmende Leistung von einer prozentual geringeren Steigerung der Decarboxylierungsrate begleitet wird. Dies ist erklärlich, wenn man die Herzleistung nach Kontraktionsarbeit pro Schlag und nach Herzleistung pro Schlagfrequenz in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel analysiert. Im Mittel verhält sich Basis- und Funktionsstoffwechsel in unseren Versuchen bei einer mittleren Frequenz von 100/min etwa wie 1 : 1. Wird der Stoffwechsel während des Versuchs durch Frequenzsteigerung erhöht und anschließend am Ende des Versuchs der H.V. durch Kalium stillgestellt, so zeigt sich keine Erhöhung des Basisstoffwechsels. Eine Ausnahme bildet die Leistungssteigerung von Glukose nach Strophanthin.

2b) Leistungssteigerung durch Erhöhung der Frequenz :

Die lineare Beziehung zwischen Frequenzsteigerung und Erhöhung der Decarboxylierungsrate von Hexanoat und Glukose läßt vermuten, daß während des Kontraktionszyklus der normale Ruumsatz beträchtlich gesteigert wird, wobei die tatsächlich

geleistete Arbeit für den Stoffumsatz offenbar von sekundärer Bedeutung ist. Dies beweist, daß bereits fibrilläre Zuckungen ohne jede meßbare Arbeit zu Umsatzsteigerungen führen. Bei hohen Außenkonzentrationen von Glukose und Hexanoat überwiegt die Umsatzsteigerung die Frequenzsteigerung. Dies bedeutet, daß der Nutzeffekt bei gleicher Kontraktionsamplitude abnimmt und entspricht der klinisch bekannten Tatsache, daß Frequenzsteigerungen für den Herzmuskel unökonomisch sind.

Legt man für eine mittlere Frequenz von 100/min eine Dauer des Kontraktionszyklus von 0,2 sec (Kontraktions- + Erschlaffungszeit) zugrunde (Tab. 9), so würde bei 1 Stunde Versuchsdauer 20 Minuten auf die Phase des Kontraktionszyklus fallen. Bei einer Decarboxylierungsrate von 0,6 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$ und bei einem Verhältnis von Basis- zu Funktionsstoffwechsel von 1 : 1, würden während dieser 20 Minuten 3 μMol durch den Kontraktionsvorgang zusätzlich umgesetzt. Dies entspricht einer Umsatzrate von 9 $\mu\text{Mol/100 mg F.G. pro Stunde}$: d. h. im Zeitraum eines Kontraktionszyklus wäre das Verhältnis Basis- : Funktionsstoffwechsel wie 1 : 3 und der Basisstoffwechsel würde also um das Vierfache zunehmen. Da eine lineare Beziehung zwischen Frequenzzunahme und Umsatzsteigerung besteht, müßte mit zunehmender Frequenz dieser Wert noch stark ansteigen, wenn nicht gleichzeitig sich die Dauer des Kontraktionszyklus verkürzen würde. Es wird daher erklärlich, daß bei der kurzen Phase des Kontraktionszyklus die Diffusionsgeschwindigkeit der Substrate in die Zelle limitierend wirken wird und daß bei niederen Außenkonzentrationen von Glukose und Hexanoat die Umsatzsteigerung geringer ist.

Der vermehrte Eintritt von Substrat in den Stoffwechsel während des Kontraktionszyklus, kann auf verschiedenen Mechanismen beruhen.

1.) Es sprechen manche Untersuchungen dafür (Literatur bei Randle und Morgan), daß während des Kontraktionsvorganges die Muskelzelle für Glukose durchlässiger wird. Für Hexanoat müßte dies prinzipiell dann auch gelten. Die Frage ob während der De- oder Repolarisation der Membran die Durchtrittsgeschwindigkeit für Substrate erhöht sein könnte, oder ob eine Durchlässigkeitsänderung im Verlauf der mechanischen Kontraktion

oder Erschlaffung erfolgt, läßt sich aus unseren Versuchen nicht beantworten. Wir sahen nur, daß der Basisumsatz nach Acetyl - cholin- und Kaliumstillstand auf der einen, sowie Novocain - stillstand auf der anderen Seite gleichbleibt.

2.) Es besteht die Möglichkeit einer Aktivierung der Decarboxy - lierungsrate in der Zelle als Folge des Kontraktionsvorganges, z. B. durch Verschiebung des ATP/ADP - Quotienten. In diesem Fall würde die Regulation des Nachschubs von Glukose und Hexanoat durch die Zellmembran von innen gesteuert.

3.) Es ist zu diskutieren, inwieweit durch die mechanische Kon - traktionsbewegung der Stoffaustausch im Interstitium und die Diffusion von Sauerstoff und Substrat im Extrazellulärraum beschleunigt wird.

2c) Leistungssteigerung durch Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag :

Erhöhung der Kontraktionsarbeit pro Schlag durch Erhöhung der Belastung führt nur zu einer wesentlich geringeren prozen - tualen Steigerung des Substratumsatzes als dem Leistungszuwachs entspricht. Bei hohen Konzentrationen von Glukose und Hexanoat wird eine Leistungssteigerung von 100 % nur von einer Umsatz - steigerung von 20 - 30 % begleitet, der Nutzeffekt erhöht sich daher sehr beträchtlich. Da die Kontraktionsdauer bei zunehmender Belastung sich nicht ändert (Tab. 9), wird während eines Kontraktionszyklus die Aufnahme in die Zelle genau um diesen Betrag erhöht.

Strophanthin verhält sich prinzipiell ähnlich, nur ist die Verbrauchssteigerung für Glukose und Hexanoat etwas höher (35 - 43 %). Die Tatsache, daß im Unterschied zu Hexanoat auch bei niedermolaren Glukosekonzentrationen die Decarboxylierungs - rate um den gleichen Prozentsatz gesteigert wird, wie bei den hohen Konzentrationen, spricht - wie bereits oben erwähnt - für den verschiedenen Eintrittsmechanismus in die Zelle. Ferner spricht dies aber auch gegen eine Regulierung von Seiten des tatsächlichen Energiebedarfs, da dieser ja in Folge der Luxus - konsumption bei den hohen Konzentrationen von Glukose bereits ausreichend gedeckt sein müßte.

Die Wirkung von Strophanthin auf die Kontraktionsamplitude, Frequenzsteigerung und Stoffwechselumsatz beider Substrate, wurde durch Katecholaminverarmung der H.V. nach Reserpinbehandlung nicht geändert. Es erscheint daher unwahrscheinlich, daß die positiv inotrope Wirkung, wie von Tanz vermutet, und die positiv chronotrope Wirkung, wie von Seifen berichtet, über eine Freisetzung von Katecholaminen erfolgt. Wenn Strophanthin Katecholamine im H.V. freisetzen würde, wäre zu erwarten, daß durch Strophanthin der Kaliumstillstand durchbrochen werden könnte, wie es mit Adrenalin möglich ist. Dies ist aber nicht der Fall.

2d) Kombinierte Wirkung von Strophanthin und Adrenalin :

Positiv inotrope Wirkung und Frequenzsteigerung verschieben den Nutzeffekt je nach Überwiegen der einen oder der anderen Wirkung, wie sich in den Versuchen mit Strophanthin deutlich zeigen läßt. Wie bereits Siess und Peter berichteten, kann die positiv inotrope Wirkung nach nicht toxischen Strophanthinkonzentrationen durch Frequenzsteigerung gleich welcher Art in den toxischen Stillstand überführt werden. Entsprechend der Frequenzsteigerung stieg die Umsatzrate dabei kurz an, um dann langsam abzunehmen. Der Basisstoffwechsel wurde aber erst nach völligem Erlöschen der Zuckungen auf Kaliumzugabe erreicht.

Aufschlußreich ist der umgekehrte Versuch, wo nach hohen Adrenalin Dosen zusätzlich Strophanthin gegeben wurde. Hier führen therapeutische Dosen von Strophanthin in der Latenzzeit von 30 Minuten, die der normalen Zeitdauer des Erreichens der maximalen Strophanthinwirkung entspricht, zu negativ inotroper Wirkung und Stillstand, wobei anfänglich für kurze Zeit eine weitere starke Frequenzsteigerung auftritt. Die Umsatzrate ist dabei zunächst nicht beeinflusst und sinkt erst mit zunehmender Kontraktur auf den Ausgangswert ab. Auch hier zeigt sich erst nach Kaliumstillstand, unter Lösen der Kontraktur ein Absinken der Umsatzrate auf die Höhe des Basisstoffwechsels.

Dies läßt schließen, daß nicht die Einwirkung auf den Decarboxylierungsumsatz die Ursache der toxischen Wirkung sein kann. In jedem Fall erscheint eine Kombination von positiv inotroper Wirkung mit Frequenzsteigerung ungünstig.

V.) Zusammenfassung :

1.) An isolierten Meerschweinchenherzvorhöfen (H.V.) wurde mit kontinuierlicher Registrierung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit von ^{14}C -Glukose und der Fettsäure ^{14}C -Hexanoat (Na-Capronat), unter gleichzeitiger Bestimmung der aus Kontraktionsarbeit und Frequenz resultierenden Leistung, die Regulationen von Energiebildung und Energieverbrauch untersucht.

2.) Methodisch wurde der Nachweis erbracht, daß die in der Ionisationskammer gemessene Aktivität $^{14}\text{CO}_2$ ist und daß weder nach Vorschädigung durch Anoxie, noch in einem 14 Stunden dauernden Versuch unter aeroben Bedingungen decarboxylierende Enzymsysteme aus dem Herzvorhof in die Nährlösung austreten.

3.) Bei Sauerstoffüberschuß und konstanter Temperatur (30°C) steigt die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von Glukose und Hexanoat mit der äußeren Substratkonzentration an. Es besteht eine Michaelis-Menten - Kinetik :

K_m von Glukose = 10 mM (geprüft 1,8 - 15 mM)

K_m von Hexanoat = 0,46 mM (geprüft 0,1 - 4 mM)

An spontanschlagenden Herzvorhöfen beträgt :

$V_{\max}$ für Glukose = 1,06 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$

$V_{\max}$ für Hexanoat = 1,10 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$

An stillgestellten Herzvorhöfen beträgt :

$V_{\max}$ für Glukose = 0,54 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$

$V_{\max}$ für Hexanoat = 0,42 $\mu\text{Mol/h/100 mg F.G.}$

Temperaturanstieg von 30°C auf 37°C erhöhte die Umsatzrate für beide Substrate um etwa 33 %.

4.) Die Herzleistung ändert sich während der Zunahme der Decarboxylierung nicht. Daher ist der Nutzeffekt bei 3 mM Glukose unter optimalen Bedingungen ~30 %, bei 15 mM nur 15 %. Der Nutzeffekt von Hexanoat liegt mit 8 % bei 0,6 mM und 2 % bei 2 mM wesentlich niedriger.

5.) Hexanoat hemmt imselben Konzentrationsbereich, in dem die eigene Decarboxylierung ansteigt, als inaktives Substrat die Glukosedecarboxylierung. Die Kinetik folgt den Gesetzen einer kompetitiven Hemmung.

Auf Grund der Befunde wird angenommen, daß Hexanoat auf anderem Weg und wesentlich schneller in die Zelle eindringt als Glukose und die Substratkonkurrenz nicht beim Durchtritt durch die Membran, sondern im Zellstoffwechsel erfolgt.

6.) Glukose (15 mM) hat auf den hexanoatumsatz (gemessen bei 2 mM Außenkonzentration) am stillgestellten H.V. keinen Einfluß. Am spontanschlagenden H.V. steigert es durch Zunahme der Eigen - frequenz die Hexanoatdecarboxylierungsrate.

7.) Am stillgestellten Herzen steigert Strophanthin in nicht toxischen Dosen nur die Decarboxylierungsrate von Glukose, nicht die von Hexanoat. Adrenalin zeigt auf die Decarboxylierungsrate von beiden Substraten keine Wirkung am stillgestellten Herzvorhof, sofern nicht der Kaliumstillstand durchbrochen wird.

8.) Trijodthyronin und Thyroxin in Konzentrationen ab $5 \cdot 10^{-7}$ g/ml steigern am schlagenden H.V. die Decarboxylierung von Glukose und verstärken am stillgestellten und schlagenden H.V. die Wirkung von Strophanthin auf den Glukoseumsatz. Die Decarboxy - lierungsrate von Hexanoat bleibt unbeeinflusst.

9.) Ernährung mit Trockenfutter (Sniff) führt zu einer starken Senkung des Basis- und Funktionsstoffwechsels von Hexanoat und Glukose im Vergleich zu Tieren, die zusätzlich Grünfutter und Karotten erhalten hatten.

10.) Katecholaminverarmung durch Reserpinvorbehandlung (1 - 3 mg/kg i.p. 3 - 6 Tage tgl.), führt zu einer Umsatzherab - setzung von Glukose ohne Minderung der normalen Kontraktions - leistung. Die normale Frequenz ändert sich nicht. Der Hexanoat - umsatz bleibt unbeeinflusst. Ebenso zeigt sich keine Änderung der positiv ino- und chronotropen Wirkung, sowie der Umsatz - steigerung von Hexanoat und Glukose nach Strophanthin.

11.) Erhöhung der Belastung führt bei gleicher Frequenz zu einer Steigerung der Herzleistung entsprechend dem Starling'schen Ge - setz. Dabei entsprechen bei hohen Außenkonzentrationen von Hexanoat (2 mM) und Glukose (15 mM) 100 % Leistungssteigerung nur 20 - 30 % Steigerung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit. Bei niedermolaren Außenkonzentrationen (0,6 mM Hexanoat, 3 mM Glukose) ist der prozentuale Anstieg von Hexanoat geringer,

während der von Glukose dem Anstieg bei hohen Außenkonzentrationen entspricht. Der Nutzeffekt steigt beträchtlich.

12.) Steigerung der Kontraktionsarbeit durch Strophanthin zeigt, wenn die Frequenz unbeeinflusst bleibt, eine lineare Beziehung zwischen prozentualen Leistungszuwachs und prozentualer Erhöhung der Decarboxylierungsrate, wobei gemessen mit 3 mM und 15 mM Glukose-, bzw. 2 mM Hexanoatkonzentration 100 % Leistungszuwachs 35 - 43 % Anstieg der Decarboxylierungsrate entsprechen. Bei niedermolaren Hexanoatkonzentrationen (0,6 mM) entsprechen 100 % Leistungssteigerung nur 8 % Umsatzsteigerung. Der Nutzeffekt steigt daher unter Strophanthin beträchtlich an. Erhöhung der Frequenz unter Strophanthin senkt den Nutzeffekt und umgekehrt.

13.) Erhöhung der Leistung durch Frequenzanstieg (elektrische Reizung, Adrenalin, Noradrenalin, Histamin) führt zu einer Erhöhung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit beider Substrate in linearer Abhängigkeit vom prozentualen Ansteigen der Frequenz, wobei die Kontraktionsleistung von sekundärem Einfluß blieb. Anstieg der Frequenz von 50 % erhöhte bei 2 mM Hexanoat und 15 mM Glukose Außenkonzentration die Decarboxylierungsgeschwindigkeit um 65 %. Wenn die Kontraktionsarbeit gleichbleibt, sinkt der Nutzeffekt. Bei niederen Konzentrationen von Hexanoat und Glukose entsprechen 50 % Frequenzanstieg nur 10 - 20 % Umsatzsteigerung.

14.) Frequenzsteigerung über 30 % auf dem Maximum der positiv ionotropen Wirkung von Strophanthin führt zum toxischen Stillstand, wobei die Umsatzgeschwindigkeit beider Substrate zuerst ansteigt trotz sinkender Herzleistung und erst nach Stillstand absinkt. Strophanthin auf dem Maximum der positiv iono- und chronotropen Adrenalinwirkung gegeben, führt ebenfalls nach einer Latenz zum toxischen Stillstand. Auch hier sinkt die Umsatzgeschwindigkeit nach dem Rückgang der Leistung und Frequenz ab.

VI.) Literaturverzeichnis :

- Bing, R. J. Cardiac Metabolism
Phys. Rev. 45, S. 171 (1965)
- Der Myocardstoffwechsel
Klin. Wschr. 34, S. 1 (1956)
- Fawaz, G. The effect of mephentermine on isolated
dog hearts, normal and pretreated
with reserpine
Brit. J. Pharm. 16, S. 309 (1961)
- Glock, G. E.,
McLean, P. and
Witehead, J. K. Pathways of Glucose Catabolism in Rat
Liver in Alloxan Diabetes and Hyper -
thyroidism
Biochem. J. 63, S. 520 (1956)
- Jeaurenaud, B. The isolated fat cells, as a useful tool
in the study of lipolysis, antilipolysis
and protein sythesis
International conf. on the use of radio -
active isotopes in pharm.
Summaries of reports S. 49 (1967)
- Kien, G. A. and
Sherrod, T. R. The effect of digoxin on the intermediary
metabolism of the heart as measured by
glucose - C¹⁴ utilization in the
intact dog
Circulat. Res. 8, S. 188 (1960)
- Koblet, H. Physikalische Begriffe der klinischen
Biochemie
Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
- Lineweaver, H.
and Burk, D. The Determination of Enzyme Dissociation
Constants
J. Amer. Chem. Soc. 56, S. 658 (1934)
- Maxwell, R. A.
Kelley, jr. J. J.
Eckhardt, E. J. Effect of catecholamine depletion on an
index of myocardial contractility in
isolated rabbit hearts
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.
116, S. 672 (1964)

- Morgan, H. E. Regulation of Glucose Uptake in Muscle
Henderson, M. J. J. of Biol. Chem. 236/2, S. 253 (1960)
Regen, D. M.
and Park, C. R.
- Müller, K. Eine Untersuchungsmethode zur gleichzei -
tigen Bestimmung der Leistung und des
Substratverbrauches isolierter Meerschei^wn -
chenherzvorhöfe unter pharmakologischen
Einwirkungen
In. Diss. Marburg (1965)
- Paul, P. Interrelationship of free fatty acids and
Issekutz, B. jr. glucose metabolism in the dog
and Miller, H. J. Am. J. Phys. 211/6, S. 1313 (1966)
- Peter, U. Leistung und Glukosedecarboxylierung iso -
lierter Meerschweinchenherzvorhöfe nach
Einwirkung von Pharmaka unter verschie -
denen Stoffwechselbedingungen
In. Diss. Marburg (1967)
- Randle, P. J. and Regulation of glucose uptake by muscle
Morgan, H. E. Vitamins and Hormones 20, S. 199 (1962)
- Roberts, J. Some aspects of the cardiac action of
Ehrreich, S. reserpine and pronethalol
and Levitt, B. Fed. Proc. (1965)
- Seifen, E. Positive chronotropic effect of quabain
on the isolated, spontaneously beating
guinea pig atrium
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) in Druck
- Shipp, J. C. Fatty Acid and Glucose Metabolism in the
Opie, L. H. Perfused Heart
and Challoner, D. Nature, 189, S. 1018 (1961)

Siess, M.

1. Pharmacological effects on efficiency and substrate consumption of isolated heart auricles
III. International Pharmacological Congress
Sao Paulo - Brazil
Abstracts of short communications lectures and symposia S. 39
2. Demonstration of a method ^{to} investigate in -
fluences of drugs on efficiency and con -
sumption of substrates of energy meta -
bolism in arrested and beating isolated
heart muscle preparations
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
3. Effects on efficiency and consumption of
¹⁴C-glucose and ¹⁴C-hexanoate in arrested
and beating atria of guinea pigs
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
4. Pharmacological effects on contraction
force and simultaneously measured de -
carboxylation of ¹⁴C labelled glucose and
hexanoate by isolated atria
International Conference of the use of
radioactive isotopes in pharmacology
Summaries of reports and communications
S. 66 (1967)

Siess, M.
Müller, K.
und Peter, U.

Die kontinuierliche Messung der Decarboxy-
lierung ¹⁴C-markierter Substrate des Fett-
und Kohlenhydratstoffwechsels durch iso -
lierte Herzvorhöfe unter gleichzeitiger
Bestimmung ihrer Leistung als Methode
zur Prüfung herzwirksamer Agentien
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck

Sols, A.
and Crane, R. K.

Substrate Specificity of Brain Hexokinase
J. Biol. Chem. 210, S. 581 (1954)

- Spiro, M. J.
and Ball, E. G. A Comparison of the Pathways of Glucose
Catabolism in the normal and hyper -
thyroid Rat
J. Biol. Chem. 231, S. 31 (1958)
- Tanz, R. D.
and Marcus, S. M. Influence of Endogenous cardiac Catechol -
amine depletion on the force and rate of
isolated heart preparations and their
response to quabain
J. Pharm. 151, S. 38 (1966)
- Wilbrandt, W.
and Rosenberg, T. The Concept of Carrier Transport and its
Corollaries in Pharmacology
Pharm. Res. 13, S. 109 (1961)
- Williamson, J. R. Effects of Insulin and Diet on the Meta -
bolism of L(+)-Lactate and Glucose by the
Perfused Rat Heart
Biochem. J. 83, S. 377 (1962)
- Williamson, J. R.
and Jones, E. H. Inhibition of Glycolysis by Pyruvate in
Relation to the Accumulation of Citric
Acid Cycle Intermediates in the Perfused
Rat Heart
Nature S. 4950 (1964)
- Wittels, B.
Bressler, R.
and Durham, N. C. Thyroxine Regulation of Substrate choice
by the Heart
Am. J. Path. 48/6, S 43 A (1966)
- Wollenberger, A. Metabolic action of the cardiac glycosides
N. Schmiedeberg. A. exp. Path. Pharm.
219, S. 408 (1953)

Federlänge in mm	70	103	115	127	139	153	167	194	198	202	206	
$\frac{\Delta P}{\Delta S} \frac{mg}{mm}$	10549	2809	1890	1429	1109	818	646	400	376	357	339	
Gewicht in mg	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	
Auslenkung der Feder in mm	0,019	0,071	0,106	0,140	0,180	0,245	0,309	0,499	0,532	0,516	0,590	

Tabelle 1 : Federkonstanten in Abhängigkeit
von der Federachse

Nr. MG	Vorhof Feucht Gewicht mg	Belastung (g)	F		E		H		U							
			Frequenz (pro Min)	Leistung cmg/h	Decarboxylierung von Glucose	Nutzefekt %										
			vor	nach	vor	nach	$\Delta E\%$	μ Mol/h pro Vorhof	$\Delta G\%$	vor	nach	ΔU %	U^1 %			
			Adr.	Adr.	Adr.	Adr.		pro				Adr.				
								100 mg	vor	nach						
								F.G.		Adr.						
87	79	0,5	146	193	+ 32	480	807	+ 67	0,66	0,52	0,75	+ 44	9,2	11,2	+ 21	15,9
88	74	0,5	150	196	+ 30	114	196	+ 72	0,62	0,46	0,61	+ 37	2,6	3,4	+ 30	5,7
89	74	0,5	116	183	+ 57	226	623	+ 176	0,66	0,49	0,60	+ 66	6,4	10,0	+ 56	17,0
91	89	1,0	146	200	+ 37	341	619	+ 79	0,68	0,61	0,93	+ 50	5,7	6,9	+ 22	9,4
90	77	2,0	115	190	+ 65	476	538	+ 13	0,68	0,52	0,77	+ 50	9,5	7,2	- 23	2,5

Tabelle 2 : Einwirkung von Adrenalin (1×10^{-7} g/ml/5 Min bei 30 Minuten Dauer) auf Leistung und Decarboxylierung von ^{14}C - Glucose am isolierten Meerschweinchenherzvorhof.
(Tyrodelösung mit 15 mM ^{14}C Glucose, spez. Aktivität $1 \mu C/15 \mu Mol$, $30^{\circ}C$)

Nr. MG	Substr. Konz.	Vorhof- feucht- gew. mg	Belas- tung (g)	F		E		H				U	
				Frequenz (pro Min)	vor nach ΔF % Adrenalin	Leistung mg/h	vor nach ΔE % Adrenalin	Substratdecarboxy- lierung $\mu\text{Mol/h pro Vorhof}$	pro 100 mg P.G.	vor nach ΔH % Adrenalin	vor nach Adrenalin	Nutzeffekt %	ΔU %
118	3 mM Glukose	70	1,5	86	150 + 75	440	419 - 5	0,27	0,19	0,24 + 21	24	18	25
116	3 mM Glukose	70	1,0	140	200* + 42	441	152 - 66	0,25	0,18	0,20 + 16	25	8	68
12 A	0,6 mM Hexano- at	85	1,0	107	165* + 54	253	207 - 15	0,73	0,66	0,82 + 24	2,86	1,94	32

Tabelle 3 : Frequenzbeschleunigung und Decarboxylierungsrate bei niederen Glukose- und Hexanoatkonzentrationen.

*) Zusätzlich elektrisch gereizt

Nr. Vorhof MG Feucht Gewicht mg	Belastung (g)	F		E		H		U								
		Frequenz (pro Min)		Leistung cmg/h		Decarboxylierung von Hexanoat μ Mol/h pro Vorhof pro		Nutzeffekt %								
		vor	nach $\Delta P\%$	vor	nach $\Delta E\%$	100 mg vor P.G.	nach $\Delta H\%$	vor	nach ΔU							
		Adr.	Adr.	Adr.	Adr.			Adr.	U_D %							
96 ²	64	0,5	140	173	+ 22	230	434	+ 58	0,94	0,60	0,88	+ 22	2,86	3,67	+ 29	7,4
97 ²	73	0,5	103	180	+ 74	198	1056	+ 437	0,83	0,60	1,09	+ 82	2,45	7,21	+ 194	13,0
99 ²	72	0,25	140	188	+ 34	36	198	+ 82	0,47	0,34	0,56	+ 65	0,79	2,62	+ 231	3,5
112	98	0,5	132	177	+ 34	148	295	+ 99	0,67	0,64	0,93	+ 44	1,7	2,38	+ 41	3,9

Tabelle 4 : Einwirkung von Adrenalin (1×10^{-7} g/ml/5 Min bei 30 Minuten Dauer) auf Leistung und

Decarboxylierung von ^{14}C -Hexanoat am isolierten Meerschweinchenherzvorhof.

(Tyrodelösung mit 2 mM n-1- ^{14}C Hexanoat, spez. Aktivität 1 $\mu\text{C}/15 \mu\text{Mol}$) + 5-10 mM inaktive Glucose²).

¹ U_D = Nutzeffekt des Leistungszuwachses.

Nr. MP	Vorhof Feucht Gewicht mg	Belastung (g)	F		ΔP%	E		ΔE%	H		ΔG%	U		U ¹ U _D %		
			vor	nach (pro Min) Stroph		Leistung cmg/h vor Stroph	Decarboxylierung von Glucose μ Mol/h pro Vorhof pro 100 mg P.G.		vor nach Stroph	vor nach Stroph		vor nach Stroph	vor nach Stroph			
P73	80	1,0	90	130	+44	257	580	+125	0,210	0,168	0,336	+100	16,9	19,0	+12	21,0
P61	217	1,5	60	60	0	159	628	+292	0,290	0,630	1,100	+74	2,6	5,9	+126	10,0
G78	88	0,5	128	136	+6	265	350	+32	0,550	0,480	0,580	+20	5,6	6,3	+13	8,8
G84	67	0,5	122	150	+23	117	173	+42	0,400	0,270	0,340	+25	4,5	5,3	+18	8,4
G86	84	1,5	106	106	0	97	162	+68	0,460	0,380	0,430	+13	2,7	3,9	+49	13,8
G117	70	0,5	126	120	-5	191	359	+87	0,16	0,11	0,13	+18	18,2	28,9	+59	87,0
3mM		0,5	126	140	+11	191	441	+136	0,16	0,11	0,18	+63	18,2	25,6	+41	38,0
G118	70	1,5	64	65	+1	305	539	+76	0,17	0,12	0,16	+33	26,7	37,6	+81	81,0
3mM			64	86	+35	305	440	+44	0,17	0,12	0,19	+58	26,7	24,2	-10	20,0

Tabelle 5 : Einwirkung von Strophanthin ($2,5 \cdot 5 \times 10^{-7}$ g/ml) auf Leistung und Decarboxylierung von ^{14}C -Glucose am isolierten Meerschweinchenherzvorhof.
(Tyrodelösung mit 15 mM ^{14}C -Glucose, spez. Aktivität 1 $\mu\text{C}/15 \mu\text{Mol}$, 30°C .)

Nr. MG	Vornor Belastung (g)	F		E		H				U								
		Prequenz (pro Min)		Leistung cmg/h		Decarboxylierung von Hexanoat		Nutzeffekt										
		vor	nach	vor	nach	ΔE% μ Mol/h pro Vornor pro	vor	nach	vor	nach								
		Stroph.	Stroph.	Stroph.	Stroph.	100 mg P.S.	Stroph.	Stroph.	Stroph.	Stroph.								
mg	ΔP%	ΔE%	ΔP%	ΔE%	ΔH%	ΔU	U _D %	ΔU	U _D %									
21 ²	224	1,0	108	114	+	5	140	687	+397	0,33	0,74	0,89	+20	1,4	5,7	+30	26	
0,8mM																		
36 ²	201	1,0	54	54	±	0	85	314	+272	0,34	0,70	0,80	+13	0,89	2,91	+226	18	
0,8mM																		
31 ²	194	1,0	90	114	+	26	32	287	+171	0,40	0,79	0,86	+	9	0,34	2,49	+632	27
0,8mM																		
104	74	0,5	129	171	+	33	127	204	+61	0,87	0,64	0,82	+28	1,48	1,86	+25	3,2	
107 ²	79	1,0	143	145	+	5	399	473	+18	1,10	0,88	0,97	+10	3,38	3,63	+7	6,1	
103	78	0,5	103	145	+	40	42	99	+136	0,56	0,44	0,56	+27	0,70	1,32	+88	3,5	
108	83	0,5	78	165	+	110	148	273	+84	0,70	0,58	0,82	+41	1,9	2,5	+30	3,9	
100	78	0,5	122	132	+	6	201	320	+63	1,03	0,80	1,07	+33	1,87	2,23	+20	3,3	
101	57	0,5	88	145	+	65	165	410	+149	0,70	0,40	0,70	+75	3,06	4,36	+42	7,0	
119	75	0,5	130	130		0	251	520	+107	0,77	0,58	0,64	+10	3,2	6,0	+89	33,4	
0,6mM																		

Tabelle 6 : Einwirkung von Strophanthin ($2,5 \cdot 10^{-7}$ g/ml) auf Leistung und Decarboxylierung von ¹⁴C-Hexanoat am isolierten Meerschweinchenherzvorhof.
(Tyrodelösung mit 2 mM n-1-¹⁴C-Hexanoat, spez. Aktivität 1 μ C/15 μ Mol) + 5-10 mM nicht

Nr. MG	Vorhof Belastung Peucht Gewicht mg	F Frequenz (pro Min) vor nach Stroph	E Leistung cmg/h vor nach Stroph		AE% pro 100 mg vor nach F.G.	H Decarboxylierung von Glucose μ Mol/h pro Vorhof pro 100 mg vor nach Stroph		U Nutzeffekt % vor nach Stroph		U_D^1 %
72	97	144 144	0 33	71	+111	0,32 0,31	0,39 +26	1,1 1,9	+73	5,6
76	110	140 175	25 158	472	+199	0,21 0,23	0,41 +78	7,2 12,0	+67	18,3
77	91	142 142 142 175	0 110 22 110	239 239	+ 99 + 99	0,25 0,23 0,25 0,23	+99 +99	5,0 5,0	+50 +27	13,4 8,4
79	77	147 150	2 183	233	+ 27	0,35 0,27	+18 0,32	7,1 7,6	+ 7	10,5
80	70	132 135	2 151	182	+ 42	0,41 0,29	+44 0,42	5,4 5,1	- 5	5,0
81	73	140 162	15 34	76	+122	0,26 0,19	0,33 +73	1,9 2,4	+27	3,2
82	58	123 125	1 94	181	+ 92	0,43 0,25	0,36 +44	3,9 5,2	+33	8,3
83	64	135 135	0 128	196	+ 52	0,30 0,19	0,27 +42	7,5 7,6	+1,3	8,9

Tabelle 7 : Einwirkung von Strophanthin ($2,5 \cdot 5 \cdot 10^{-7}$ g/ml) auf Leistung und Decarboxylierung von ^{14}C Glucose am isolierten Meerschweinchenherzvorhof nach Reserpin-Vorbehandlung der Tiere (1-3 mg/kg i.p. 3-5 Tage). (Tyrodelösung mit 15 mM ^{14}C Glucose, spez. Aktivität 1 $\mu\text{C}/7,5 \mu\text{Mol}$, 30°C).
 U_D^1 = Nutzeffekt des Leistungszuwachses

Belastung in g	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	Strophanthin $2,5 \cdot 10^{-7}$ g/ml	
								vor	nach $\Delta \%$
	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	1,5	1,5
Arbeit pro Kontraktion mm mg	614	1142	1254	1260	1109	1115	938	1322	2144 + 62
Arbeit pro Stunde Frequenz 82/min cmg/h	302	562	617	619	545	548	462	650	1054 + 62
Arbeitsgeschwindigkeit mm/sek	9,66	8,69	6,44	5,15	3,79	3,22	2,34	7,08	11,91 + 68
Kontraktionszeit t_1 ($t_1 \times 0,1$ sec)	0,9	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0 - 10
Erschlaffungszeit t_2 ($t_2 \times 0,1$ sec)	1,1	1,1	1,0	0,9	0,9	1,2	1,2	1,0	1,0 0
Kontraktionszyklus t_1+t_2 ($t_1 + t_2 \times 0,1$ sec)	2,0	2,2	2,1	2,0	2,0	2,3	2,3	2,1	2,1 0

Tabelle 9 : Arbeit, Kontraktionsgeschwindigkeit und Dauer des Kontraktionszyklus eines isolierten Meerschweinchenherzvorhofes bei ansteigender Belastung und nach Strophanthin

Lebenslauf.

Am 25. Oktober 1939 wurde ich - Hans-Edmund Glomme - als Sohn des Facharztes für Röntgenologie und Strahlenheilkunde Dr. med. Hans-Edmund Glomme und seiner Ehefrau Hildegard geb. Rohloff in Essen geboren.

Von 1946 - 1949 besuchte ich die Volksschule und anschließend das städtische mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Hamm (Westfalen). 1959 bestand ich dort die Reifeprüfung und begann im Sommersemester an der Universität Freiburg das Studium der Medizin. Im Wintersemester gleichen Jahres wechselte ich zur Universität Bonn, wo ich 1960 die naturwissenschaftliche und 1962 die ärztliche Vorprüfung bestand. Ab Wintersemester 1962 studierte ich an der Universität Marburg und bestand 1966 die ärztliche Prüfung.

Vom Februar bis zum November 1966 war ich an der medizinischen Klinik der Krupp Krankenanstalten in Essen als Medizinalassistent tätig.

Anschließend begann ich mit dem experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten in

Freiburg : Brauer, Keller, Koehler, Lierse, Oehlkers,
 Rose, Schmidt

Bonn : Bayer, Böhm, Dannel, Dirschel, Egli, von Eiff,
 Hagen, Hallerbach, Helferich, Heymer, Janker,
 Klensch, Kuhnke, Lange, Mosebach, Mundt, Oberhoff,
 Paul, Puck, Stöhr, Tünnerhof, Vorlander, Wachholder

Marburg : Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Exner, Gedigk,
 Graul, Hamm, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber,
 Hundeshagen, Jacob, Kaufmann, Lang, Linneweh,
 Mann, Martini, Maurath, Nieth, Neubauer, Overbeck,
 Rohen, Sauer, Schadewaldt, Schleyer, Schmid,
 Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Stender,
 Straub, Streicher, Würterle.

Herrn Professor Dr. med. M. Siess danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Den Herren Feinmechanikermeistern Otto und Stieler, Feinmechanikerwerkstatt des pharmakologischen Institutes der Universität Marburg danke ich für die Hilfe und die Anfertigung der technischen Apparaturen.

Herrn Glasbläser Jung, Glasbläserwerkstatt der Forschungseinheiten der med. Fakultät der Universität Marburg danke ich für die Anfertigung der Muskel- und Oxygenatorkammer.

Herrn Dr. Müller, Elektronisches Zentrallabor der Universität Marburg danke ich für die Überwachung und Kontrolle der elektronischen Geräte und für seine Ratschläge.

Fräulein Bamberger und Herrn Rau danke ich für die Hilfe bei der Ausgestaltung der Arbeit.

